JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 589

MIT 29 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

589. Band

(Aus dem Organisch-chemischen Laboratorium der
Rijksuniversiteit Utrecht)

(Eingelaufen am 28. Juni 1954)

Über die Biosynthese der Poly-D-glutaminsäure von Bacillus subtilis. I.

Die Umwandlung von L-Asparaginsäure in den D-Glutaminsäure-Baustein.

Untersuchungen in Beziehung zu Eiweiß-Problemen. III. [1])

Von *F. Kögl*, *P. Emmelot*[2]) und *D. H. W. den Boer*[3])

(mit 1 Figur im Text)

I. Zur Problemstellung

Ivanovics[4]) und Bruckner stellten im Jahr 1937 fest, daß die Kapselsubstanz, eine schleimige Schicht auf der Zelloberfläche von Bacillus mesentericus, B. anthracis, B. megatherium und B. subtilis aus Polypeptiden besteht, die bei der Hydrolyse ausschließlich D-Glutaminsäure liefern und demnach unter den eiweißartigen Naturstoffen eine Sonderstellung einnehmen. Seither wurden zwar in den Stoffwechselprodukten von Mikroorganismen nicht mehr

[1]) Vorige Mitteilung dieser Reihe: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **72**, 1020 (1953).
[2]) Dissertation Utrecht, 1953.
[3]) Dissertation, Utrecht 1954.
[4]) Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. **90**, 304 (1937); **91**, 175 (1937); **93**, 119 (1938); Naturwissenschaften **25**, 250 (1937).

selten D-Aminosäure-Bausteine angetroffen. Diese befinden sich jedoch zwischen den gewöhnlichen Bausteinen der L-Reihe. Auch abgesehen von der sterischen Anomalie ist der Aufbau eines eiweißartigen Naturstoffs aus einer einzigen Aminosäure bisher ohne Analogie. Das Molekulargewicht beträgt mindestens 6000—7000 (entsprechend 40—50 D-Glutaminsäureresten) oder ein Vielfaches hiervon [4)5)]. Seit kurzem ist noch eine dritte Besonderheit „der" Kapselsubstanz bekannt: Nach den Abbauergebnissen von Kovacs[6]) und Bruckner sind die Glutaminsäure-Bausteine hier ausschließlich oder mindestens größtenteils mit den γ-Carboxylgruppen aneinander gebunden.

Die Bildung der Kapselsubstanz ist für die betreffenden Bazillen nicht lebenswichtig, sie kann in quantitativer Hinsicht sehr schwanken und z. B. bei B. mesentericus auch völlig unterbleiben. Bei B. subtilis ist es möglich, mit einer ziemlich konstanten Ausbeute zu züchten; da sich zudem die Isolierung des Polypeptids in diesem Fall bequem ausführen läßt, haben auch wir hauptsächlich mit diesem Mikroorganismus gearbeitet[7]).

Hinsichtlich der Biosynthese von Poly-D-glutaminsäure — für die wir in der Folge die Abkürzung PDG verwenden — stehen zwei Probleme im Vordergrund, die Bildung des D-Glutaminsäure-Bausteins und die Art seiner Polymerisation. Diese und die anschließende Mitteilung hatten das Studium des ersten Problems zur Aufgabe.

Zur Züchtung der PDG-bildenden Bazillen wird meist Sauton-Medium verwendet, das eine organische Stickstoffquelle, Citronensäure, Glycerin und als Salzgemisch $MgSO_4$, K_2HPO_4 und Ferriammonium-citrat enthält. Der Einfluß der verschiedenen Komponenten für die optimale PDG-Produktion von B. mesentericus ist bereits von Iványovics[8]) untersucht worden. Als Stickstoffquelle kann u. a. L-Asparagin, L-Glutaminsäure oder Ammoniumoxalat dienen. Für unsere Absicht, durch Verwendung markierter Substratmoleküle einen tieferen Einblick in den Mechanismus der Biosynthese von PDG zu erhalten, erschien uns vor allem DL-Asparaginsäure geeignet, die durch C^{14} bzw. N^{15} und D gekennzeichnet war. Es ließ sich erwarten, daß die Umwandlung von L-Asparaginsäure

[5]) W. E. Hanby u. H. N. Rydon, Biochem. J. **40**, 297 (1946).

[6]) J. Kovács u. V. Bruckner, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4255; J. Kovács, V. Bruckner u. K. Kovács, J. Chem. Soc. [London] **1953**, 145, 148 siehe auch Experientia [Basel] **9**, 63 (1953) u. Naturwissenschaften **40**, 243 (1953.)

[7]) Vgl. hierzu M. Bovarnick, J. biol. Chemistry **145**, 415 (1942).

[8]) G. Iványovics, Zbl. Bakteriol., Parasitenkunde, Infektionskrankh. **142**, 52 (1938).

in L-Glutaminsäure auch bei B. subtilis in bekannter Weise über die betreffenden α-Ketosäuren und den Citronensäure-Cyclus erfolgt. Dagegen war keine sichere Vorhersage möglich, ob die D-Komponente der verwendeten Asparaginsäure direkt in die homologe D-Verbindung umgesetzt werden kann und in welchem Ausmaß die radioaktive Asparaginsäure oder die Citronensäure des Substrats zur Biosynthese des D-Glutaminsäure-Bausteins beiträgt.

II. Methodik

1. Darstellung der isotopen DL-Asparaginsäuren

Hinsichtlich des Orts der Markierung des C-Skeletts entschieden wir uns für die Darstellung von Asparaginsäure-3-C^{14}. Die Beschränkung auf die Markierung eines einzigen C-Atoms war wünschenswert, um die „Verstreuung" des Isotops bei den biochemischen Prozessen auf ein Minimum zu beschränken. Die Markierung einer der Carboxylgruppen schien wegen der zu erwartenden enzymatischen Decarboxylierungen ungeeignet. Dagegen sprachen verschiedene andere Erwägungen (u. a. die günstigen Möglichkeiten beim stufenweisen Abbau der zu gewinnenden D-Glutaminsäure) für die Markierung der Methylengruppe.

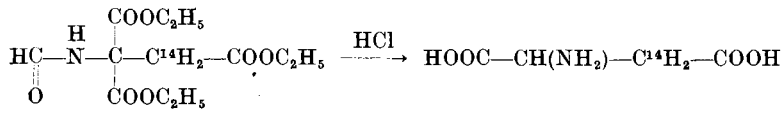
DL-*Asparaginsäure-3-*C^{14}

Für die nach Fig. 1 von radioaktivem Bariumcarbonat (U.S. Atomic Energy Commission, Oak Ridge) ausgehende Synthese von DL-Asparaginsäure-3-C^{14} konnten wir uns auf die in der Literatur[9]) beschriebenen Erfahrungen bei analogen Synthesen stützen.

$$BaC^{14}O_3 \xrightarrow{H_3PO_4} C^{14}O_2 \xrightarrow{LiAlH_4} C^{14}H_3OH \xrightarrow{SO_3} C^{14}H_3OSO_3H \xrightarrow{KCN}$$

$$C^{14}H_3CN \xrightarrow{KOH} C^{14}H_3COOK \xrightarrow{H_3PO_4} C^{14}H_3COOH \xrightarrow{Br_2}$$

$$BrC^{14}H_2COOH \xrightarrow{C_2H_5OH} BrC^{14}H_2COOC_2H_5 \xrightarrow{\text{Formylaminomalonester}}$$



Wir beschränken uns auf die nachstehende kurze Beschreibung der Arbeitsweise, ohne auf die verwendete Apparatur („Vacuumline")

[9]) J. D. Cox, H. S. Turner u. R. J. Warne, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3167; J. D. Cox u. H. S. Turner, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3176; D. N. Hess, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4038 (1951); A. Galat, J. Amer. chem. Soc. **69**, 965 (1947); S. C. Wang, T. Winnick u. J. P. Hummel, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2390 (1951).

einzugehen. Hervorzuheben ist nur die Darstellung der Bromessigsäure nach einer älteren Vorschrift[10]), die trotz ihrer Einfachheit und der fast quantitativen Ausbeute bisher anscheinend nicht zur Darstellung der markierten Verbindung Verwendung fand.

Das radioaktive Bariumcarbonat (84 mg, 2 mC) wurde mit 3,0045 g inaktivem $BaCO_3$ gemischt und das mittels 85-proc. Phosphorsäure entwickelte CO_2 in eine Lösung von $LiAlH_4$ in Tetrahydrofurfuryl-oxy-tetrahydropyran (40 ccm) eingeleitet. Zur Gewinnung dieser Lösung wurde ein Überschuß von gepulvertem $LiAlH_4$ während 4 Stunden in einer O_2-freien Stickstoffatmosphäre bei 70° gerührt und abzentrifugiert. Nachdem das Kohlendioxyd völlig aufgenommen war, erfolgte die Zerlegung des gebildeten Methanolats und des überschüssigen Hydrids durch Zusatz von Tetrahydrofurfurylalkohol. Aus dem Gemisch ließen sich 490 mg radioaktives Methanol destillieren. An der „Vacuum-line" wurde dieses dann weiter in ein Kölbchen destilliert, in welchem sich die durch flüssige Luft gekühlte, äquimolekulare Menge SO_3 (1,5 g) befand. Nachdem sich unter heftiger Wärmeentwicklung Monomethylsulfat gebildet hatte, wurde langsam eine Lösung von 5 g KCN in 10 ccm Wasser zugefügt. Das entstandene Acetonitril-2-C^{14} wurde (zusammen mit Wasser) überdestilliert und nach Zusatz von 4,2 g KOH durch 18-stündiges Erhitzen auf 103° verseift. Aus dem nach Eindampfen und gründlichem Trocknen erhaltenen Kaliumacetat-2-C^{14} wurde mittels P_2O_5-gesättigter Phosphorsäure Essigsäure-2-C^{14} gewonnen. Zu dieser fügten wir 1 ccm Essigsäureanhydrid und erhitzten eine Stunde auf 100°, worauf 2 g gereinigtes Brom zugetropft wurden. Unter HBr-Entwicklung bildete sich fast quantitativ Brom-essigsäure-2-C^{14}. Zu der mit HBr gesättigten Säure wurden 5 ccm absolutes Äthanol gegeben, dann wurde 2 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Neutralisation mit Soda, Ausschütteln mit Äther und Abdampfen erhielten wir 4 g Äthyl-bromacetat-2-C^{14}. Dieses wurde mit 5,5 g Formamido-malonester (in 45 ccm abs. Äthanol unter Zusatz von 700 mg Na und etwas KJ) kondensiert. Die Verseifung erfolgte mit konz. Salzsäure (40 ccm) durch 3-stündiges Erhitzen auf 120°. Der durch Eindampfen i. V. erhaltene Rückstand wurde in 15 ccm Wasser aufgenommen und mit konz. Ammoniak auf p_H 3 gebracht und zur Kristallisation bei 0° aufbewahrt.

Ausbeute 2,174 g DL-Asparaginsäure-3-C^{14}; Radioaktivität bezogen auf das Ausgangsmaterial ($BaC^{14}O_3$) 40% d. Th.

Für die Mikroanalyse wurde die Substanz (ebenso wie die übrigen Substanzproben der Arbeit) i. V. über KOH getrocknet.

Ber.	C 36,10	H 5,27	N 10,52
Gef.	» 35,99	» 5,11	» 10,42

DL-*Asparaginsäure-2,3-D-*N^{15}

Zur Darstellung wurde Oxalessigsäure durch hydrierende Aminierung nach Knoop[11]) und Oesterlin bzw. nach dem für die Einführung der Isotopen ausgearbeiteten Verfahren von Schoenheimer[12]) und Ratner in DL-Asparaginsäure-2,3-D-N^{15} umgesetzt.

[10]) B. D. Shaw, J. chem. Soc. [London] **123**, 2233 (1923).
[11]) F. Knoop u. H. Oesterlin, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **148**, 294 (1925).
[12]) R. Schoenheimer u. S. Ratner, J. biol. Chemistry **127**, 301 (1939).

2. Ausführung der Isotopenanalysen

a) Deuteriumbestimmungen. Die organische Substanz wurde in einer Pregl-Apparatur verbrannt und das gebildete Wasser nach der in unserem Laboratorium ausgearbeiteten Methode [13]) mit Hilfe von Magnesiumamalgam in einem abgeschlossenen System zu Wasserstoffgas reduziert. Zur Bestimmung des Deuteriumgehalts diente ein Massenspektrometer Consolidated-Nier, Modell 21-201.

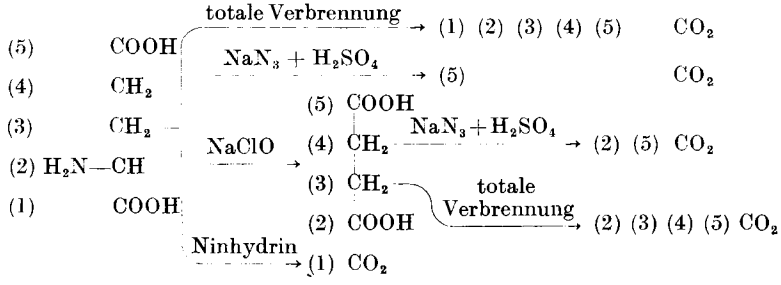
b) N^{15}-Bestimmungen. Das durch Destruktion nach Kjeldahl erhaltene Ammoniak wurde für die massenspektrometrische Analyse mit Hilfe von Bromlauge zu Stickstoff oxydiert, wobei wir der Vorschrift von Sprinson[14]) und Rittenberg folgten.

c) C^{14}-Bestimmungen. Zum Vergleich der Radioaktivität der mit C^{14} markierten Verbindungen wurden diese nach van Slyke[15]) und Folch auf nassem Wege verbrannt. Das erhaltene CO_2 wurde in carbonatfreier n-NaOH aufgefangen und durch Zufügen von $BaCl_2$ das radioaktive $BaCO_3$ gefällt. Zur Messung wurde letzteres in Aluminiumschälchen von 3,1 oder eventuell 1,0 ccm gebracht. Die $BaCO_3$-Menge war stets so groß (> 20 mg/cm²), daß die Strahlung der untersten Schicht absorbiert wurde („gesättigtes Präparat"). Die Messung der Ausschläge per Minute („cpm") erfolgte mittels einer dünnwandigen Geiger-Müller-Zählröhre („End window", Tracer Lab. TG 2). Der Nulleffekt beträgt bei unseren Versuchsbedingungen in der Regel etwa 30 cpm. Der betreffende Wert ist bei den in der Arbeit genannten Radioaktivitäten in Abzug gebracht.

3. Stufenweiser Abbau der D-Glutaminsäure

Um zu prüfen, auf welche Weise die radioaktive Asparaginsäure durch Bacillus subtilis in den Glutaminsäure-Baustein von PDG umgewandelt wird, wurde die durch Hydrolyse von PDG mit Salzsäure erhaltene D-Glutaminsäure durch stufenweisen Abbau in kleine Fragmente zerlegt und deren Radioaktivität bestimmt. Wir haben hierfür im wesentlichen die in der Literatur[16]) bereits beschriebenen Abbaureaktionen angewandt.

Die eingeklammerten Ziffern beziehen sich auf die entsprechenden C-Atome der D-Glutaminsäure.



[13]) D. H. W. den Boer u. W. A. J. Borg, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **71**, 120 (1952).

[14]) D. B. Sprinson u. D. Rittenberg, J. biol. Chemistry **180**, 707 (1949).

[15]) D. D. Van Slyke u. J. Folch, J. biol. Chemistry **136**, 509 (1940); **191**, 299 (1951).

[16]) D. D. Van Slyke, R. T. Dillon, D. A. Mc Fadyen u. P. Hamilton, J. biol. Chemistry **141**, 627 (1941); D. W. Adamson, J. Chem. Soc. [London] **1939**, 1564; E. F. Phares, Arch. Biochem. Biophysics **33**, 173 (1951).

Der Abbau von D-Glutaminsäure-HCl zur Bernsteinsäure wurde mit 3 Äquivalenten einer n-NaClO-Lösung in 0,1 n-NaOH ausgeführt[17]). Die Reaktion erfolgte bei Zimmertemperatur; nach Aufbewahren über Nacht wurde angesäuert und 10-mal mit Äther ausgeschüttelt. Zur Verseifung der beim Abbau gebildeten β-Cyanpropionsäure haben wir den i. V. getrockneten Rückstand der Ätherlösung ½ Stunde mit 20-proc. HCl auf dem Wasserbad erhitzt. Mehrmaliges Umkristallisieren aus 8-proc. HCl lieferte reine Bernsteinsäure in einer Ausbeute von 70% d. Th.

4. Züchtung von B. subtilis, Isolierung und Hydrolyse von PDG

B. subtilis[18]) wurde bei 37° auf Pepton-Agar gezüchtet und von der Stammkultur vor jedem Experiment auf neuen Pepton-Agar übergeimpft. Nach 24-stündiger Bebrütung bei 37° wurde hiermit die Vorkultur beimpft; diese bestand aus einigen ccm Sauton-Medium, das die gleiche Zusammensetzung aufwies wie die weiter unten genannte Hauptkultur. Bei allen derartigen Versuchen wurde darauf geachtet, daß auch die Vorkultur die markierte Verbindung in gleicher Konzentration enthielt wie die Hauptkultur, damit nicht bereits im Beginnstadium eine Isotopenverdünnung auftritt. Die Vorkultur haben wir 30 Stunden bei 37° bebrütet und hiervon mit 1 ccm die Hauptkultur beimpft.

a) Als Beispiel für die Zusammensetzung und die Bereitung der Nährlösung für eine Hauptkultur sei jene des ersten Versuchs mit DL-Asparaginsäure-3-C^{14} angeführt: 1,3 g DL-Asparaginsäure und 0,79 g DL-Asparaginsäure-3-C^{14} (485 cpm) wurden mit 1 g Citronensäure, 10 ccm Glycerin, 250 mg K_2HPO_4 und 25 mg Ferri-ammonium-citrat in 475 ccm Leitungswasser gelöst und durch Aufkochen sterilisiert. Hierauf wurde in der Kälte eine sterile Lösung von 250 mg $MgSO_4$ in 25 ccm Wasser zugefügt und schließlich durch steriles Zufügen von konz. Ammoniak auf p_H 7,4 eingestellt.

Das Maximum der PDG-Menge ist nach 7 Tagen erreicht. Die Bakterienhäute wurden dann abfiltriert und das Filtrat auf p_H 6,2 eingestellt, da bei p_H 6,4 in der folgenden Stufe das Kupfersalz der Glutaminsäure ausfallen kann. Die Fällung des Kupfersalzes von PDG erfolgte nach den Angaben von Iványovics[4,8]). Ein Zusatz von 25 ccm gesättigter $CuSO_4$-Lösung lieferte einen hellgrünen,

[17]) H. Raschig, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4580 (1907); vgl. K. Langeveld, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 392, 2362 (1909). — Vgl. auch den analog verlaufenden Abbau mit Chloramin T. H. D. Dakin, Biochem. J. **11**, 79 (1917); S. Ratner, D. Rittenberg u. R. Schoenheimer, J. biol. Chemistry **135**, 357 (1940); F. Kögl, A. J. Klein, H. Erxleben u. G. J. v. Veersen, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **65**, 642 (1946).

[18]) Der verwendete Stamm 41259 ist identisch mit „strain 712 Smith" und „ATCC 9945". Wir sind Herrn Prof. Dr. A. J. Kluyver für die Überlassung des Stamms sehr zu Dank verpflichtet.

flockigen Niederschlag, der am nächsten Tag zentrifugiert und 2-mal mit verd. $CuSO_4$-Lösung ausgewaschen wurde. Das durch erneutes Zentrifugieren gewonnene Kupfersalz behandelten wir mit 20-proc. HCl, wobei ein rotbraunes Pigment ungelöst blieb, das in der Kälte mit einigen ccm der Salzsäure ausgezogen wurde. Die salzsaure Lösung wurde dann 3 Stunden erhitzt (Ölbad, 120°), hierauf das Hydrolysat mit 15 g Eis versetzt und H_2S eingeleitet. Die CuS-Fällung wurde mit Wasser ausgekocht, die vereinigten Filtrate i. V. eingedampft und der Rückstand in einem größeren Volumen konz. HCl aufgenommen, filtriert und konzentriert. Das erhaltene Kristallisat des Hydrochlorids der radioaktiven D-Glutaminsäure wurde noch 3-mal aus Salzsäure umkristallisiert.

$C_5H_9O_4N \cdot HCl$ (183,5) Ber. N 7,64 Gef. N 7,43

$$[\alpha]_D = \frac{-1{,}57 \cdot 100}{5} = -31{,}4^0 \text{ (in 8-proc. HCl)}$$

b) Beim 2. Versuch mit DL-Asparaginsäure-3-C^{14} wurden 0,2 g der radioaktiven Verbindung (10500 cpm) mit 1,8 g der gewöhnlichen DL-Asparaginsäure gemischt. Die Aufarbeitung und die Isolierung des Hydrochlorids der radioaktiven D-Glutaminsäure erfolgte wie bei a).

Ber. N 7,64 Gef. N 7,31 $[\alpha]_D = \frac{-1{,}56 \cdot 100}{5} = -31{,}2^0$

c) In einem weiteren Versuch wurde der Nährlösung von B. subtilis DL-Asparaginsäure-2,3-D-N^{15} (2,7 Atom% N^{15}-Überschuß) zugesetzt, und zwar 1,00 g im Gemisch mit 0,5 g gewöhnlicher DL-Asparaginsäure. Die Konzentrationen der übrigen Bestandteile der Sauton-Lösung entsprachen a), das Volumen der Nährlösung war jedoch proportional der eingesetzten AS-Menge verkleinert.

Ber. N 7,64 Gef. N 7,47 $[\alpha]_D = \frac{-1{,}57 \cdot 100}{5} = -31{,}4^0$

d) Für die Züchtung von B. subtilis in D_2O-Milieu wurden 2 g gewöhnliche DL-Asparaginsäure mit den unter a) genannten Mengen der Komponenten verwendet; das Milieu enthielt jedoch neben 475 ccm gewöhnlichem Wasser 25 ccm (etwa 90-proc.) D_2O. Zufällig lieferte dieser Ansatz die höchste der gefundenen Ausbeuten an D-Glutaminsäure-HCl, nämlich 1,434 g.

Ber. N 7,64 Gef. N 7,77

III. Ergebnisse und Diskussion

1. L-Asparaginsäure als Kohlenstoffquelle für PDG

Obschon das verwendete Sauton-Medium andere leicht assimilierbare C-Quellen — Glycerin und Citronensäure — enthält, zeigt die Radioaktivität der bei Gegenwart von DL-Asparaginsäure-3-C^{14} entstandenen Kapselsubstanz, daß die Asparaginsäure nicht nur als Stickstoffquelle diente. Tab. 1 enthält die Ergebnisse der betreffenden Versuche.

Tab. 1

PDG-Bildung durch Bacillus subtilis in Sauton-Medium bei Gegenwart von DL-Asparaginsäure-3-C^{14}

Die Radioaktivität der zugefügten DL-Asparaginsäure-3-C^{14} und des durch Hydrolyse aus PDG erhaltenen D-Glutaminsäure-HCl ist in cpm bzw. in Proc. $\left(\frac{\text{cpm des isolierten D-GS-HCl}}{4/5 \text{ cpm der zugefügten DL-AS}} \times 100\right)$ angeführt.

AS = Asparaginsäure GS = Glutaminsäure

Versuche	Zugefügte DL-AS-3-C^{14}		Isolierte D-GS-HCl-C^{14}		
	in mg	Radioaktivität in cpm	in mg	Radioaktivität in cpm	in %
Nr. 1 (vgl. II, 4, a)	2000	170 (idem, ber. als C^{14}-GS: 135)	770	43	31,8
Nr. 2 (vgl. II, 4, b)	2000	1020 (idem, ber. als C^{14}-GS: 816)	350	202	24,7

Die aus beiden Versuchen isolierten Präparate von radioaktivem D-GS-HCl wurden dem in Kapitel II, 3 beschriebenen stufenweisen Abbau unterworfen, dessen Ergebnisse in Tab. 2 wiedergegeben sind.

Tab. 2

Verteilung der Radioaktivität auf die verschiedenen C-Atome des D-Glutaminsäure-Bausteins von PDG

HOOC–C(NH$_2$)(H)–CH$_2$–CH$_2$–COOH	Versuch Nr. 1 cpm	Versuch Nr. 2 cpm
$C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5$	43	47*
C_1	20	28
$C_2 + C_3 + C_4 + C_5$		54**
$C_2 + C_5$	75	87
C_5	5	10
C_2 und C_3——C_4 oder	145	164 †
	45	42 ††
		33 †††

*) Bei Versuch Nr. 2 wurden 0,326 mg des isolierten C^{14}-D-GS-HCl mit 1,1748 g der gewöhnlichen Verbindung „verdünnt".

**) CH-Analyse der Bernsteinsäure. Ber. C 40,68 H 5,09
Gef. » 46,52 » 5,09

† Ber. aus $2 \times (C_2 + C_5) - C_5$

†† Ber. aus $4 \times 54 - 2 \times 87$

††† Ber. aus $5 \times 47 - 2 \times 87 - 28$

Zur Verdeutlichung ist in Fig. 1 die Verteilung der Radioaktivität bei der in Versuch Nr. 2 isolierten D-Glutaminsäure graphisch dargestellt. Wie man sieht, entstand aus der — ausschließlich in Stellung 3 mit C^{14} markierten — DL-Asparaginsäure durch biologische Umsetzungen eine D-Glutaminsäure, deren Radioaktivität hauptsächlich in C_2 lokalisiert ist.

Die nicht in C_2 lokalisierte Aktivität ist auf die C-Atome C_3 + C_4 (13%), C_1 (12%) und C_5 (5%) verteilt.

Aus der gefundenen Aktivitätsverteilung läßt sich der Mechanismus der biochemischen Umwandlung von DL-Asparaginsäure in D-Glutaminsäure hinsichtlich des C-Skeletts ableiten. Die Ergebnisse entsprechen nämlich völlig der Verteilung, die nach den bekannten Reaktionen des Citronensäure-Cyclus erwartet werden konnte.

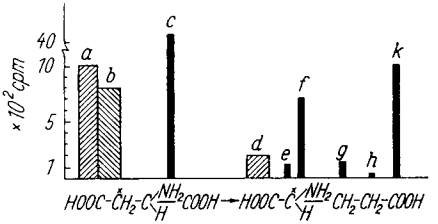


Fig. 1[19])

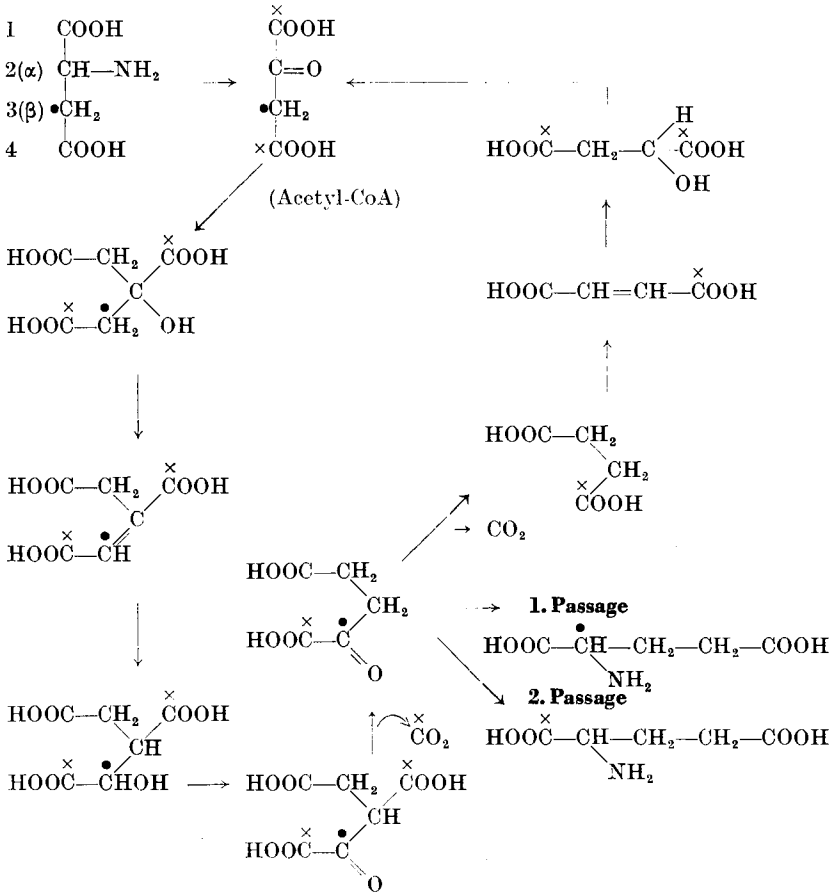
a) Totale Aktivität der zugefügten DL-AS
b) idem, als GS berechnet
c) Spezifische Aktivität von C_3 der DL-AS
d) Totale Aktivität der isolierten D-GS
e bis h) Spezifische Aktivitäten von C_1—C_5 der isolierten D-GS
k) Summe der spezifischen Aktivitäten von C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5

Der Verlauf der Umsetzungen ist in der folgenden Weise zu skizzieren. Die DL-Asparaginsäure-3-C^{14} wird durch Bacillus subtilis zu Oxalessigsäure-3-C^{14} desaminiert, die — unter Verdünnung mit Oxalessigsäure von nicht-radioaktivem Ursprung — dem Cyclus folgt. Entsprechend dem Ogston-Konzept[20]) entsteht über „asymmetrische" C^{14}-Citronensäure asymmetrisch markierte *cis*-Aconitsäure, die — jeweils nach entsprechender „Verdünnung" — über Oxalbernsteinsäure in α-Ketoglutarsäure-2-C^{14} umgesetzt wird. Während der größte Teil hiervon in das C-Skelett des D-Glutaminsäure-Bausteins der Kapselsubstanz übergeht, bleibt ein kleiner Teil weiter im Cyclus. Im untenstehenden Schema wird von diesem Stadium ab der den C^{14}-Gehalt bezeichnende Punkt durch ein liegendes Kreuz ersetzt. Die nun folgende oxydative Decarboxylierung der α-Ketoglutarsäure liefert eine Bernsteinsäure, die theoretisch nur in einem der beiden Carboxyle markiert ist; das gleiche gilt von der im Cyclus folgenden Fumarsäure. Da die beiden Carboxyle dieser Dicarbonsäuren strukturell gleichwertig sind, kann bei der H—OH-Addition an Fumarsäure die Hydroxylgruppe neben

[19]) Die cpm-Werte sind ohne Berücksichtigung der Verdünnung (vgl. *) bei Tab. 2 angegeben.

[20]) A. G. Ogston, Nature [London] **162**, 963 (1948).

dem einen oder dem anderen Carboxyl haften, d. h. die entstehende Äpfelsäure ist in beiden Carboxylgruppen markiert. Das gleiche gilt von der nun gebildeten Oxalessigsäure, die in einer zweiten Passage dem Cyclus folgt. Das Ergebnis dieses — in der angelsächsischen



Literatur[21]) "recycling" genannten Prinzips ist in unserem Fall die Bildung einer Glutaminsäure, die — allerdings viel schwächer — in Stellung 1 markiert ist. Für die weitere Verstreuung von C^{14} auf die übrigen Stellen der C_5-Kette sind Nebenreaktionen verantwortlich zu machen, wie z. B. die Decarboxylierung von Oxalessigsäure-3-C^{14} zu Brenztraubensäure-3-C^{14} und weiter zu Acetyl-Co-enzym A mit C^{14} in der Methylgruppe des Acetylrests.

[21]) H. O. Wood, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. **13**, 201 (1948).

Nach den bisher genannten Versuchen ist es unentschieden, ob beide Antipoden der zugefügten DL-Asparaginsäure-3-C^{14} an der Umwandlung in den D-Glutaminsäure-Baustein beteiligt sind. Diese Frage konnte durch Rückgewinnung der unverbrauchten Asparaginsäure aus der Kulturflüssigkeit beantwortet werden. Das nach Entfernung des Kupfersalzes von PDG verbleibende Filtrat wurde 2 Wochen bei Zimmertemperatur bewahrt. Während dieser Zeit schieden sich die typischen Kristalle von Kupfer-aspartat ab. Diese wurden nach dem Abfiltrieren in Wasser suspendiert, mit 1 ccm konz. HCl versetzt und in der üblichen Weise mit H_2S zerlegt. Filtrat und Waschwasser von CuS lieferten nach Einengen, Filtrieren und Zusatz von konz. Ammoniak ($\rightarrow p_H$ 3) farblose Kristalle, die aus wenig Wasser umkristallisiert wurden; Ausbeute 200 mg.

$(C_4H_7O_4N)$	Ber. C 36,10	H 5,27
	Gef. » 36,02	» 5,37

Optische Aktivität. $[\alpha]_D = \frac{-1{,}17 \cdot 100}{5} = -23{,}4^\circ$ (9-proc. HCl)

Reine L-Asparaginsäure. $[\alpha]_D = \frac{+1{,}29 \cdot 100}{5} = +25{,}8^\circ$ („ „)

Die isolierte Asparaginsäure besteht sonach zu 90% aus der D-Form. Hiernach diente der L-Antipode als C-Quelle für die Biosynthese des D-Glutaminsäure-Bausteins von PDG.

2. L-Asparaginsäure als Stickstoffquelle für PDG

Nachdem die Rolle des Citronensäure-Cyclus bzw. der α-Ketoglutarsäure bei der Biosynthese von PDG festgestellt war, ergab sich als folgende Frage, durch welchen Aminierungsmechanismus α-Ketoglutarsäure in D-Glutaminsäure umgesetzt wird. Abgesehen von der sterischen Anomalie können derartige Umsetzungen auch bei Mikroorganismen durch reduktive Aminierung[22]) oder durch Transaminierung[23]) erfolgen. In unserem Fall war zu prüfen, ob und in welchem Maße L-Asparaginsäure neben den im Medium vorhandenen Ammoniumionen als N-Quelle dient.

Bei dem in Abschnitt II, 4, c beschriebenen Substrat-Versuch mit DL-Asparaginsäure-2,3-D-N^{15} wurde der N^{15}-Gehalt des durch Hydrolyse von PDG erhaltenen D-Glutaminsäure-hydrochlorids, sowie jener der $(NH_4)^+$-Ionen vor und nach der Wachstumsperiode von B. subtilis bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengestellt.

[22]) L. M. Jakobsson, A. S. Konikowa, M. Ç. Kritzmann u. S. S. Meliksarkissjan, Biochimia **14**, 14 (1919).

[23]) L. I. Feldmann u. I. C. Gunsalus, J. biol. Chemistry **187**, 821 (1950); J. T. Holden, R. B. Wiedman u. E. E. Snell, J. biol. Chemistry **191**, 559 (1951).

Tab. 3
L-Asparaginsäure-2,3-D-N^{15} als N-Quelle für die PDG-Synthese von B. subtilis

Zugefügte DL-Asparaginsäure-2,3-D-N^{15}		Isoliertes D-Glutaminsäure-HCl	
in mg	Atom-% N^{15}-Überschuß	in mg	Atom-% N^{15}-Überschuß
1500	1,8	600	0,52

Der N^{15}-Gehalt des isolierten D-Glutaminsäure-HCl zeigt, daß die als Substrat dienende DL-Asparaginsäure-2,3-D-N^{15} für den Stickstoff von PDG einen Beitrag von 29% lieferte[24]).

Das Kulturmedium enthielt zu Beginn des Versuchs 0,81 mg NH_4—N pro ccm, nach der Wachstumsperiode 0,53 mg NH_4—N pro ccm, nunmehr mit 0,265 Atom-% N^{15}-Überschuß. Hieraus geht hervor, daß ein Teil der markierten Asparaginsäure unter Bildung von Oxalessigsäure und $N^{15}H_3$ oxydativ desaminiert wurde. Wenn die Glutaminsäure ausschließlich durch reduktive Aminierung aus α-Ketoglutarsäure und Ammoniak (aus dem Medium) entstünde, müßte ihr Überschuß an Atom-% N^{15} gleich oder wahrscheinlich etwas niedriger sein als der des Ammoniaks im Medium. Offensichtlich ist dies nicht der Fall, das isolierte D-Glutaminsäure-hydrochlorid zeigt vielmehr einen N^{15}-Gehalt der zweimal so groß ist als jener des bei Versuchsende im Medium enthaltenen Ammoniaks.

Die Aminierung der α-Ketoglutarsäure muß also — mindestens zum Teil — durch eine Transaminierung stattfinden. Falls die zugefügte Asparaginsäure-N^{15} die einzige N-Quelle für diese Transaminierung wäre, sollte ihr die D-Glutaminsäure im N^{15}-Gehalt entsprechen. Auch dies trifft nicht zu, es hat vielmehr eine beträchtliche Isotopen-Verdünnung stattgefunden. Zu ihrer Erklärung muß man annehmen, daß bei der Transaminierung auch nicht mit N^{15} markierte Aminosäuren mitwirkten, z. B. Glycin, Alanin, Valin oder Leucine, die papierchromatographisch im Medium nachgewiesen wurden. Anderseits bleibt aber natürlich die Möglichkeit offen, daß das Ammoniak des Mediums bei der Isotopenverdünnung des PDG-Stickstoffs ebenfalls beitrug.

3. Über das Schicksal der Wasserstoffatome bei der Umwandlung von L-AS in PDG

a) (D-)L-Asparaginsäure-2,3-D-N^{15} als Substrat

Bei dem in Abschnitt II, 4, c genannten und hinsichtlich der Rolle des Stickstoffs im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Versuch mit DL-Asparaginsäure-2,3-D-N^{15} wurde auch geprüft, ob

[24]) $\frac{0{,}52}{1{,}8} \times 100$.

die aus PDG zu isolierende D-Glutaminsäure Deuterium-Atome enthält. Dies ist nicht der Fall. Der negative Befund war nach dem bisher erzielten Einblick in den Mechanismus der Umwandlungen zu erwarten. Die verwendete Asparaginsäure, welche die Deuterium-Atome an den C-Atomen 2 und 3 (bzw. α und β) trägt, verliert bei der primären Umsetzung in Oxalessigsäure das α-Deuterium und durch Keto-Enol-Tautomerie wahrscheinlich auch einen Teil der β-Deuterium-Atome. Falls der nächste Schritt im Citronensäure-Cyclus, nämlich die Kondensation zu Citronensäure, rascher erfolgt als der Deuteriumverlust der Oxalessigsäure durch Austausch mit dem Milieu, dann könnte die gebildete Citronensäure noch Deuterium enthalten. Bei den folgenden Reaktionen geht dies aber sicher verloren, da die Carbonylgruppe der α-Ketoglutarsäure aus dem C_3 der Asparaginsäure hervorgeht, was den endgültigen Verlust der β-Deuterium-Atome zur Folge hat.

b) PDG-Synthese durch B. subtilis in D_2O-haltigem Sauton-Medium bei Gegenwart von gewöhnlicher DL-*Asparaginsäure*

Nach dem voranstehenden Versuch schien es von Interesse, auch den umgekehrten Versuch auszuführen. Wir ließen hierzu B. subtilis mit „leichter" DL-Asparaginsäure in einem Sauton-Medium wachsen, dessen Wasser (relativ) schwer war; es enthielt 4,6 Atom-% Deuterium. (Vgl. hierzu II, 4, d.) Tab. 4 enthält die Ergebnisse der Deuterium-Bestimmungen.

Tab. 4
PDG-Synthese durch B. subtilis in einem D_2O-haltigen Sauton-Medium bei Gegenwart von gewöhnlicher DL-AS

Substanz	Vol. bzw. Gewicht	Atom-% Deuterium-Überschuß
Wasser des Mediums	500 ccm	4,6
Zugefügte DL-AS	2000 mg	ohne
Isoliertes D-GS · HCl	1434 mg	1,44
Bernsteinsäure*)		1,68

*) Durch Abbau des isolierten D-GS-HCl mit NaOCl:
Ber. C 40,68 H 5,09 Gef. C 40,49 H 5,32

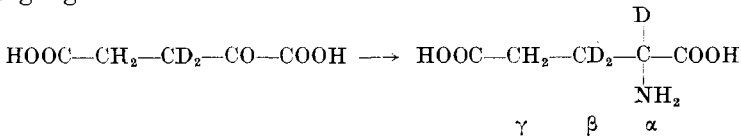
Das bei diesem Versuch isolierte D-GS-Hydrochlorid enthielt demnach in der Tat Deuterium. Von den 10 Wasserstoffatomen des D-GS-Hydrochlorids sind die 4 labilen bereits bei der Isolierung wieder völlig durch H ausgetauscht; zum Teil wird dies infolge der Hydrolyse mit 20-proc. Salzsäure auch für das (eventuell) an C_4 (= γ-Stellung) eingeführte Deuterium gelten, das unter den genannten Umständen semilabil ist[25]). Aus dem Deuterium-Gehalt

[25]) S. Ratner, D. Rittenberg, R. Schoenheimer, J. biol. Chemistry **135**, 358 (1940). D. Rittenberg, S. Ratner u. H. D. Hoberman, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2249 (1940); F. Kögl, A. J. Klein, H. Erxleben und G. J. v. Veersen, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **65**, 641 (1946).

des Mediums (4,6 Atom-%) und dem des isolierten D-GS-HCl (1,44 Atom-%) läßt sich die Anzahl „C-H-Bindungen" berechnen, die in einem Molekül D-GS-HCl — entsprechend dem H/D-Verhältnis des Milieus — teilweise durch C-D-Bindungen ersetzt sind. Zur Vereinfachung wird dieser Wert häufig als Zahl der in das Molekül eingeführten „Deuterium-Atome" bezeichnet. In unserem Fall ergibt sich die Zahl (p) der in D-GS-HCl vorhandenen „Deuterium-Atome" (aus $p/10 \cdot 4{,}6 = 1{,}44$) zu 3,1.

Um über die Verteilung des Deuteriums näheren Aufschluß zu erhalten, wurde die D-GS-HCl mit NaOCl zu Bernsteinsäure abgebaut. Diese zeigte einen Deuterium-Gehalt von 1,68 Atom-% Überschuß, Bernsteinsäure enthält gegenüber D-GS-HCl nur ein C-Atom weniger, das für eine stabile C-D-Bindung in Betracht kommt. Nimmt man an, daß die α-Stellung von D-GS-HCl maximal durch Deuterium substituiert ist, dann verbleiben für Bernsteinsäure 3,1—1 = 2,1 „Deuterium-Atome" auf insgesamt 6 Wasserstoff-Atome. Der Deuterium-Gehalt der durch Verlust des α-C-Atoms der GS entstandenen Bernsteinsäure muß dann $2{,}1/6 \cdot 4{,}6 = 1{,}61$ Atom-% Überschuß betragen. Experimentell wurde für die erhaltene Bernsteinsäure ein Deuterium-Gehalt von 1,68 Atom-% gefunden. Hieraus geht hervor, daß die α-Stellung der D-GS in der Tat — entsprechend unserer Annahme — „maximal" mit Deuterium besetzt war.

Betrachtet man die biochemischen Mechanismen, welche bei der Entstehung des D-GS-Bausteins in D_2O-haltigem Milieu zu einem Einbau von Deuterium führen werden, so ergibt sich Folgendes. Im Citronensäure-Cyclus wird beim Übergang von *cis*-Aconitsäure in Iso-citronensäure durch die Wasseraddition Deuterium eingeführt, desgleichen auch bei der Decarboxylierung von Oxalbernsteinsäure zur α-Ketoglutarsäure. Da diese Deuterierungen durch das D_2O-haltige Milieu zustande kommen, wird das eingeführte Deuterium nicht durch Keto-Enol-Tautomerie verlorengehen. Beim Übergang:



wird das α-„Deuterium-Atom" eingebaut. Für die Verteilung der „Deuterium-Atome" am Kohlenstoff-Skelett der D-Glutaminsäure ergibt sich somit folgendes Bild:

α + β + γ	:	3,1 D
α	:	1 D
β + γ	:	2,1 D

Über die Biosynthese der Poly-D-glutaminsäure von Bacillus subtilis. II.

Die Umsetzung der L-Glutaminsäure in den D-Glutaminsäure-Baustein.

Untersuchungen in Beziehung zu Eiweiß-Problemen. IV.[1])

Von *F. Kögl, P. Emmelot*[2]) und *D. H. W. den Boer*[3])

Die in der vorangehenden Mitteilung beschriebenen Versuche mit DL-Asparaginsäure, die durch C^{14}, N^{15} bzw. D markiert war, haben ergeben, daß die Umsetzung dieser Verbindung in den D-Glutaminsäure-Baustein der Kapselsubstanz von Bacillus subtilis über den Citronensäure-Cyclus erfolgt und somit α-Ketoglutarsäure als Zwischenprodukt auftritt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Isotopentechnik verwendet, um die Umsetzungen der zum Sauton-Medium zugefügten L- bzw. D-Glutaminsäure zu studieren. Eine Untersuchung von M. Bovarnick[4]) aus dem Jahre 1942 hat zu diesem Problem bereits wertvolle Beiträge geliefert. Eine Ergänzung schien jedoch wünschenswert, da der Autor nur die DL-Form der deuterierten Glutaminsäure, sowie N^{15}-Ammoniumchlorid als Substrate verwendet hatte. Wir erwarteten von der Verwendung der Antipoden und der simultanen Markierung mit C^{14}, N^{15} und D einen vertieften Einblick.

I. Beschreibung und Ergebnisse der Versuche

Bezüglich der Arbeitsmethodik verweisen wir auf die Angaben in der vorangehenden Mitteilung. Die L- und D-Form der dreifach markierten Glutaminsäure ist früher in unserem Laboratorium dargestellt worden[5]).

1. L-Glutaminsäure-1,2-C^{14}-2,3-D-N^{15} als Kohlenstoffquelle für PDG[6])

Das Sauton-Medium (500 ccm) enthielt neben den üblichen Bestandteilen ein Gemisch von 1,2 g gewöhnlicher L-GS-HCl und 0,9 g des Hydrochlorids der oben genannten 3-fach markierten L-GS (mit 2630 cpm, 4,78 Atom-% D-, sowie

[1]) Vorige Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **589**, 1 (1954); 2. Mitt. Recueil Trav. chim. Pays-Bas **72**, 1020 (1953).

[2]) Dissertation, Utrecht 1953.

[3]) Dissertation, Utrecht 1954.

[4]) J. biol. Chemistry **145**, 415 (1942).

[5]) F. Kögl, J. Halberstadt u. T. J. Barendregt, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **68**, 387 (1949), sowie D. H. W. den Boer[3]).

[6]) Abkürzungen wie in der vorigen Mitteilung.

1,627 Atom-% N^{15}-Überschuß. Das durch Hydrolyse von der gebildeten PDG erhaltene radioaktive D-GS-HCl (ber. N 7,62, gef. H 7,38) zeigte $[\alpha]_D = \frac{-1{,}58 \cdot 100}{5} = -31{,}6°$. Das nach der Fällung des Kupfersalzes von PDG erhaltene Filtrat wurde mit H_2S entkupfert und die vereinigten Filtrate auf etwa 50 ccm konzentriert. Aus dieser Lösung ($p_H = 3$) wurde mittels Amberlit IR-4B (nach Vorbehandlung mit $CH_3 \cdot COONa$-Lösung, sowie papierchromatographischer Kontrolle der Fraktionen) in der üblichen Weise Glutaminsäurehydrochlorid isoliert. Das radioaktive Kristallisat (524 mg) wurde noch 3-mal aus konz. HCl umkristallisiert. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D = \frac{+1{,}58 \cdot 100}{5}$ $= +31{,}6°$.

$C_5H_9O_4N \cdot HCl$ (183,5) Ber. C 32,70 H 5,45 N 7,62
Gef. » 32,89 » 5,31 » 7,43

Die aus dem Medium zurückgewonnene L-Glutaminsäure wurde mit NaOCl zu Bernsteinsäure abgebaut.

Ber. C 40,68 H 5,09 Gef. C 40,53 H 5,13

Tab. 1

PDG-Bildung durch B. subtilis in Sauton-Medium bei Gegenwart von L-Glutaminsäure-1,2-C^{14}-2,3-D-N^{15}

Substanz	Gewicht mg	Radioaktivität cpm*)
L-GS-HCl, zum Medium gefügt	1920	980
D-GS-HCl, aus PDG-Hydrolysat	700	361
L-GS-HCl, aus Medium zurückgew.	524	750

*) Oberfläche der Präparate 3,1 cm^2

Die aus der Kapselsubstanz gewonnene D-Glutaminsäure war, wie erwartet, radioaktiv, und zwar ist sie — bezogen auf C^{14} — zu 37% aus der zugefügten L-GS des Substrates entstanden[7]).

Mosbach[8]), Phares und Carson haben durch Abbau der nach Kögl[5]), Halberstadt, Barendregt dargestellten L-GS-1,2-C^{14} bewiesen, daß C_1 und C_2 die gleiche spezifische Aktivität besitzen, was auf Grund der betreffenden Synthese zu erwarten war.

Durch Bestimmung der Aktivität von C_1 bei der aus PDG isolierten D-GS fanden wir, daß diese größer war als einer gleichmäßigen Verteilung der Aktivität auf C_1 und C_2 entsprach.

Für die größere Aktivität von C_1 sind zwei Ursachen zu nennen: Ein kleiner Teil der zugefügten L-GS kann über α-Ketoglutarsäure-1,2-C^{14} durch eine 2. Passage im Citronensäure-Cyclus in α-Keto-

[7]) Nach $\frac{361 \cdot 100}{980}$

[8]) E. H. Mosbach, E. F. Phares u. S. F. Carson, Arch. Biochem. Biophysics **33**, 179 (1951).

Tab. 2

Alle cpm-Werte beziehen sich auf „gesättigte" Präparate.

a)	Aktivität des aus PDG isolierten D-GS-HCl	:120 cpm*)
b)	„ von C_1 (durch Ninhydrin-Reaktion best.)	:350 cpm*)
c)	„ von $C_1 = C_2$ (ber. nach $5 \cdot 120$)	:300 cpm
	2	
d)	„ von C_2 [ber. aus c) und b)]	:250 cpm

*) Oberfläche der Präparate in diesen Fällen 1 cm^2

glutarsäure-1-C^{14} übergehen[9]), wodurch die Aktivitätsverteilung zugunsten von C_1 verschoben wird. Auch das durch die oxydative Decarboxylierung von α-Ketoglutarsäure-1,2-C^{14} freikommende $C^{14}O_2$ kann — natürlich verdünnt mit CO_2 anderer Herkunft — sich mit Brenztraubensäure zu Oxalessigsäure-4-C^{14} vereinigen, was schließlich ebenfalls einen Extrabeitrag für die Aktivität von C_1 liefert.

Die Radioaktivität der nach der Gewinnung der PDG aus dem Restmedium isolierten L-Form der Glutaminsäure war kleiner als die der ursprünglich zugefügten Aminosäure. Eine Erklärung hierfür wird zusammen mit analogen Ergebnissen der N^{15}- und der D-Analysen im Schlußkapitel diskutiert.

2. L-Glutaminsäure-1,2-C^{14}-2,3-D-N^{15} als Stickstoffquelle für PDG

Tab. 3

Substanz	Gewicht mg	Atom-% N^{15} Überschuß
L-GS-HCl, zum Medium zugefügt	1920	0,61
D-GS-HCl, aus PDG-Hydrolysat	700	0,22
L-GS-HCl, aus Medium zurückisoliert	524	$0{,}45_3$

Vom Stickstoff des aus PDG erhaltenen D-Glutaminsäure-hydrochlorids stammt (nach dem N^{15}-Gehalt) 36% aus der zugefügten L-Glutaminsäure. Wie beim Asparaginsäure-Versuch der vorigen Mitteilung ist auch hier der N^{15}-Gehalt des Medium-NH_3 während der Wachstumsperiode gestiegen, und zwar hier von 0 auf 0,11 Atom-% N^{15}-Überschuß. Da das aus PDG gewonnene D-GS-HCl 0,22 Atom-% N^{15}-Überschuß enthält, kann der hohe N^{15}-Gehalt der Kapselsubstanz nicht durch eine reduktive Aminierung der α-Ketoglutarsäure mit Ammoniak aus dem Medium erklärt werden. Man wird vielmehr zur Annahme geführt, daß ein Teil der zugesetzten, u. a. mit N^{15} markierten, L-Glutaminsäure den D-Glutaminsäure-Baustein liefert, ohne intermediäre Spaltung der Bindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff.

Bovarnick[4]) folgerte aus seinen Versuchen mit deuterierter DL-GS ebenfalls auf einen Einbau intakter Glutaminsäure. Gegen-

[9]) Vgl. die Ausführung über „recycling" in der vorangehenden Mitteilung.

über dem „direkten" Einbau von D-Glutaminsäure — bzw. von „invertierter" L-Glutaminsäure — dürfte jedoch die Synthese über die α-Ketoglutarsäure — die größtenteils aus dem Glycerin und der Citronensäure des Mediums gebildet sein wird — für den Aufbau der Kapselsubstanz dominieren. Der hierbei nötige Donor der Aminogruppe dürfte hinsichtlich des N^{15}-Gehaltes jenem des Ammoniaks (am Ende des Versuches) zum mindesten nicht nachstehen. Aus dem Mittelwert des N^{15}-Gehaltes der im Medium vor und nach der Inkubation vorhandenen NH_4-Ionen, den Werten von mg N pro ccm Medium und den Atom-% N^{15} der zugefügten L-GS, sowie der isolierten D-GS und deren Gewicht läßt sich berechnen, daß 29,3% der Kapselsubstanz direkt der zugesetzten L-Glutaminsäure entstammt[10]).

3. Das Schicksal der Wasserstoffatome bei der Umwandlung von L-GS in PDG

A) L-Glutaminsäure-2,3-D als Substrat von B. mesentericus

Im Gegensatz zu allen übrigen Versuchen dieser und der vorangehenden Arbeit wurde beim folgenden Substrat-Versuch Bacillus mesentericus verwendet, der ebenfalls PDG produzieren kann.

Züchtung. 1,5 g L-GS und 1,875 g L-GS-2,3-D-HCl (4,40 Atom-% D Überschuß) wurden mit den entsprechenden Mengen der üblichen Bestandteile des Sauton-Mediums in 750 ccm Wasser gelöst und mit einer geeigneten Vorkultur von B. mesentericus beimpft.

N-Best. der isolierten D-GS-HCl: Ber. 7,62, gef. 7,50.

$$[\alpha]_D = \frac{-1{,}56 \cdot 100}{5} = -31{,}2^0.$$

Nach der Entfernung der PDG wurde aus dem Restmedium L-GS-HCl (200 mg) isoliert:

N-Best. der L-GS-HCl: Ber. 7,62, gef. 7,38.

$$[\alpha]_D = \frac{+1{,}58 \cdot 100}{5} = +31{,}6^0.$$

CH-Analysen

a) der aus der zugefügten L-GS-2,3-D,

b) der aus der isolierten L-GS-HCl durch NaOCl-Abbau erhaltenen Bernsteinsäure.

Ber.	C 40,68	H 5,09	Gef.	aus a) C 40,51	H 5,16
				aus b) » 40,72	» 5,11

Das aus dem PDG-Hydrolysat isolierte D-GS-HCl enthält 0,65 Atom-% Deuterium Überschuß. Falls in dieser Glutaminsäure kein α-Deuterium vorhanden ist, muß die gleiche Deuteriummenge in der durch Abbau erhaltenen Bernsteinsäure vorhanden sein, nun aber nicht — wie in GS — auf 10 leichte und schwere Wasserstoffatome verteilt, sondern auf die 6 der Bernsteinsäure. Letztere muß also $\frac{10}{6} \cdot 0{,}65 = 1{,}08$ Atom-% Deuterium enthalten. Gefunden

[10]) Vgl. Dissertation P. Emmelot[2]), S. 77.

Tab. 4

L-GS-2,3-D als Substrat für die PDG-Synthese durch B. mesentericus

Substanz	Gewicht mg	Atom-% D Überschuß
L-GS-HCl, zum Medium zugefügt	3000	2,20
idem, ohne „α-D" berechnet*)		1,72
D-GS-HCl, aus PDG-Hydrolysat	950	0,65
idem, ohne „α-D" berechnet**)		0,624
L-GS-HCl, aus Medium zurückisoliert	190	1,69
Bernsteinsäure, aus der zugef. L-GS		2,87
idem, aus der isol. D-GS		1,04

*) Ber. $\frac{6}{10} \cdot 2{,}87$ **) Ber. $\frac{6}{10} \cdot 1{,}04$

wurde ein Wert von 1,04, woraus folgt, daß der D-Glutaminsäure-Baustein in der Tat kein α-Deuterium besitzt. Für die Berechnung des proc. Beitrags des Substrats L-GS-2,3-D zum D-GS-Baustein von PDG darf also nicht der totale „(α+ββ)" Deuteriumwert der ersten Verbindung zugrunde gelegt werden, sondern nur der „β,β-Wert". Dieser ergibt sich aus dem Deuterium-Gehalt der durch NaOCl-Abbau erhaltenen Bernsteinsäure. Hieraus läßt sich der Deuterium-Gehalt der entsprechenden, nur an β mit Deuterium substituierten Glutaminsäure berechnen. Auf diese Weise ergibt sich, daß die zugefügte L-GS-HCl zu 38% an der Synthese der D-GS-HCl beteiligt war.

Das Fehlen des α-Deuterium-Atoms im D-GS-Baustein der Kapselsubstanz von B. subtilis ist auch von Bovarnick[4]) bei seinen Versuchen mit deuterierter DL-GS bereits festgestellt worden, so daß unser Befund in dieser Hinsicht eine Bestätigung darstellt.

Die nach Abtrennung der Kapselsubstanz aus dem Restmedium zurückisolierte L-GS zeigte auch in diesem Fall eine Isotopen-Verdünnung.

B) L-Glutaminsäure-1,2-C^{14}-2,3-D-N^{15} als Substrat von B.subtilis

Tab. 5

Substanz	mg	Atom-% D Überschuß
L-GS-HCl, zum Medium zugefügt	1920	1,78
» ohne „α-D" ber.	—	1,37
D-GS-HCl, aus PDG-Hydrolysat	700	0,40
L-GS-HCl, aus Medium zurückisoliert	524	1,13
» ohne „α-D" ber.	—	1,09
Bernsteinsäure, durch Abbau von der aus Medium isol. L-GS		1,81

Nach dem in Abschnitt I, 3, A dargelegten Prinzip berechnet sich der Beitrag der zugefügten L-GS für die Synthese des D-GS-Bausteins (nach dem Deuterium-Wert am β-C-Atom) zu 29%.

Wie bei den oben beschriebenen Versuchen zeigt die aus dem Restmedium zurückgewonnene L-GS auch hier eine Verdünnung des Isotopen-Gehaltes, und zwar von 1,78 auf 1,13 Atom-% Deuterium. Ihr Abbau mit NaOCl lieferte eine Bernsteinsäure mit 1,81 Atom-% Deuterium; hieraus läßt sich für eine aus dem Medium zurückgewonnene, in α-Stellung deuteriumfreie L-GS (nach $\frac{6}{10} \cdot 1{,}81$), ein Wert von 1,09 Atom-% Deuterium berechnen. Beim Vergleich mit dem Totalwert von 1,13 Atom-% läßt sich folgern, daß tatsächlich das gesamte Deuterium des α-C-Atoms verschwunden ist. Aber auch darüber hinaus ist ein Rückgang des Deuterium-Gehaltes des aus dem Medium zurückisolierten L-GS-HCl zu konstatieren, der wahrscheinlich durch eine Isotopen-Verdünnung infolge einer Neubildung von L-GS verursacht ist. In Übereinstimmung hiermit zeigten auch die Werte für C^{14} und N^{15} eine entsprechende „Verdünnung".

C) PDG-Synthese durch B. subtilis in D_2O-haltigem Sauton-Medium bei Gegenwart von gewöhnlicher L-Glutaminsäure

Tab. 6

Substanz	Vol. bzw. Gewicht	Atom-% Deuterium-Überschuß
Wasser des Mediums	300 ccm	2,55
L-GS, zum Medium zugefügt	1300 mg	ohne
D-GS-HCl*), aus PDG-Hydrolysat	360 mg	0,66
Bernsteinsäure**), durch Abbau der vorigen Verbindung		0,70

*) Ber. N 7,64 Gef. 7,71 **) Ber. C 40,68 H 5,09 Gef. C 40,60 H 5,19

Falls das aus der Kapselsubstanz isolierte D-GS-HCl, wie erwartet, an der α-Stellung völlig deuteriert ist, wird die durch NaOCl-Abbau erhaltene Bernsteinsäure ein „Deuterium-Atom" weniger enthalten, also 1,6, da sich in einem Molekül D-GS-HCl 2,6 „Deuterium-Atome" ($\frac{x}{10} \cdot 2{,}55 = 0{,}66$) befanden. Wenn in Bernsteinsäure 1,6 von den insgesamt 6 Wasserstoff-Atomen durch „Deuterium-Atome" (genauer durch Wasserstoff mit 2,55 Atom-% Deuterium Überschuß) ersetzt sind, muß der Deuterium-Gehalt $\frac{1{,}6}{6} \cdot 2{,}55 = 0{,}68$ Atom-% Überschuß betragen. Dies ist in guter Übereinstimmung mit dem für Bernsteinsäure gefundenen Wert von 0,70. Auch auf anderem

Wege läßt sich berechnen, daß die α-Stellung des D-GS-Bausteins entsprechend dem H/D-Verhältnis des Milieus mit Deuterium versehen ist[2]). Am β-C-Atom befinden sich 1,6 „Deuterium-Atome", d. h. also weniger als dem H/D-Verhältnis des Milieus entspricht.

4. D-Glutaminsäure-1.2-C^{14}-3-D-N^{15} als Substrat für die PDG-Synthese von B. subtilis

Beim Vergleich der von Bovarnick[4]) ausgeführten Versuche mit DL-Glutaminsäure und unseren eigenen mit dem L-Antipoden ausgeführten sind keine evidenten Unterschiede hinsichtlich des Beitrages zur PDG-Synthese zu konstatieren. Zur Vervollständigung des Vergleichs war jedoch auch noch ein Versuch mit der D-Form wünschenswert. Hierzu haben wir das aus dem Versuch mit dem radioaktiven L-Antipoden erhaltene D-Glutaminsäure-hydrochlorid mit gewöhnlicher „leichter" D-Form bis zu der in Tab. 7 angegebenen Radioaktivität verdünnt.

Tab. 7

PDG-Bildung durch B. subtilis bei Gegenwart von D-Glutaminsäure-1,2-C^{14}-3-D-N^{15}

Substanz	Gewicht mg	Radioaktivität cpm*)
D-GS-HCl, zum Medium (250 ccm) zugef.	837	138
D-GS-HCl**), aus PDG-Hydrolysat	345	32

*) Oberfläche der Präparate: 3,1 cm^2

**) Ber. N 7,62 Gef. 7,83; $[\alpha]_D = \frac{-1{,}57 \cdot 100}{5} = -31{,}4°$

Nach $\frac{32 \cdot 100}{138}$ errechnet sich ein Beitrag von 23,2% des C^{14} der zugefügten D-GS zum D-GS-Baustein der Kapselsubstanz. Auch dieser Versuch zeigt also, was schon aus dem eingangs erwähnten Vergleich mit den Ergebnissen von Bovarnick hervorging, daß die D-Form keinesfalls — wie ein „fertig gemachter Baustein" — preferent für die Synthese des Polypeptids verwendet werden kann.

5. Orientierende Versuche über extracelluläre Enzyme von B. subtilis

Die von B. subtilis produzierte Poly-D-glutaminsäure erreicht nach ungefähr einer Woche ein Maximum, sie verschwindet aber wieder völlig im Laufe von zwei weiteren Wochen. Es ist unwahrscheinlich, daß das hierbei wirksame hydrolytische Enzym seine Funktion im Inneren der Bacillen ausübt, die eine Haut auf der Oberfläche der

Kulturen bilden. Für ein im Medium vorkommendes „proteolytisches" Enzym spricht auch der Befund, daß ein steriles Filtrat einer zwei Wochen alten Kultur, in welcher noch PDG vorhanden ist, nach 7-tägiger Aufbewahrung bei 37° kein PDG mehr enthält.

Zur Prüfung der Frage, ob im Kulturmedium auch synthetisierende Enzyme vorkommen, die aus geeignet erscheinenden Bausteinen PDG aufbauen können, haben wir einige orientierende Versuche mit markierten Verbindungen ausgeführt.

Im Prinzip bestand die Versuchstechnik darin, daß zu sterilen Filtraten von B. subtilis-Kulturen radioaktive, als Vorstufen in Betracht kommende Verbindungen zugefügt wurden und nach einiger Zeit PDG isoliert und auf seine Radioaktivität geprüft wurde.

a) α-Ketoglutarsäure

Zu einem Sauton-Medium von im übrigen normaler Zusammensetzung wurden auf 500 ccm 2 g gewöhnlicher α-Keto-glutarsäure gegeben. Nach der Beimpfung mit B. subtilis dauerte es 4 Tage bis das Wachstum einsetzte; nach weiteren 3 Tagen wurde die Anwesenheit von PDG festgestellt und nunmehr die an der Oberfläche gebildete Haut mittels eines Glasfilters (G 3) entfernt und das Filtrat durch ein Bakterien-Glasfilter (B. T. L.) keimfrei filtriert. Zu 75 ccm dieses Kulturfiltrats wurden dann 20 mg α-Keto-glutarsäure-1,2-C^{14} ($1{,}4 \cdot 10^4$ cpm) und ein Tröpfchen konz. Ammoniak steril zugefügt. Diese Lösung wurde dann 20 Stunden bei 37° im Brutschrank bewahrt und hierauf in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das gebildete Kupfersalz von PDG haben wir besonders gründlich mit verd. $CuSO_4$-Lösung ausgewaschen. Das getrocknete D-GS-HCl (75 mg) (ber. N 7,62 gef. N 7,71) wurde in einem Aluminium-Schälchen gleichmäßig verteilt und die Radioaktivität bestimmt. Diese betrug 10 cpm über dem „Null-Effekt". Nach dem Umkristallisieren ging die Aktivität jedoch auf 3 cpm zurück. Da der Null-Effekt bei 30 cpm lag, wäre erst ein Wert > 36 als reelle Aktivität zu betrachten.

b) D- (bzw. L-)Glutaminsäure-HCl

Ähnliche Versuche wurden mit D- (bzw. L-) GS-HCl ausgeführt. Nachdem B. subtilis in einem mit 2,7 g D-GS-HCl versetzten Sauton-Medium von 500 ccm 5 Tage gewachsen war, haben wir wie oben ein steriles Filtrat gewonnen und zu 60 ccm hiervon 75 mg D-Glutaminsäure-1,2-C^{14}-HCl (361 cpm) gegeben. Die Lösung wurde 44 Stunden bei 37° gehalten und dann zu D-GS-HCl (70 mg) (ber. N 7,62, gef. N 7,50) aufgearbeitet.

Bei dem analog ausgeführten Versuch mit L-Glutaminsäure-1,2-C^{14}-HCl (850 cpm) wurden 50 mg D-GS-HCl (ber. N 7,62, gef. N 7,85) isoliert.

Unter den angewandten Versuchsbedingungen war in keinem Fall eine signifikante Radioaktivität des D-GS-Bausteins zu konstatieren. Diese orientierenden Versuche schließen jedoch nicht aus, daß eine Variation der Versuchsbedingungen zu positiven Ergebnissen führen könnte.

II. Diskussion

Der Beitrag, welchen L-Glutaminsäure-1,2-C^{14}-2,3-D-N^{15} neben den übrigen Bestandteilen des Sauton-Mediums zum D-Glutaminsäure-Baustein der Kapselsubstanz liefert, läßt sich durch den Anteil der drei Isotopen vergleichen. Berücksichtigt man die Fehlergrenzen und die angewandten Näherungsverfahren, dann ist die Übereinstimmung der Werte (31,6-29,2 und 29,3%) als befriedigend zu bezeichnen. Diese Befunde zusammen mit dem höheren N^{15}-Gehalt des D-Glutaminsäure-Bausteins im Vergleich zu dem des Ammoniaks im Medium scheinen uns eine starke Stütze für die Auffassung, daß ungefähr 29 % des D-Glutaminsäure-Bausteins der Kapselsubstanz unmittelbar aus L-Glutaminsäure entstanden ist. Daneben wird ein kleiner Teil der L-Glutaminsäure über Nebenreaktionen (Desaminierung und Umwandlung der α-Ketoglutarsäure-1,2-C^{14}-3-D via Citronensäure-Cyclus) zu α-Ketoglutarsäure-1-C^{14} umgesetzt. Hieraus wird — zusammen mit der viel größeren Menge an nicht-markierter α-Ketoglutarsäure aus Glycerin und Citronensäure des Sauton-Mediums — die Poly-D-glutaminsäure (PDG) synthetisiert.

Für die Umwandlung der L-Glutaminsäure in den D-Baustein ist u. E. eine Glutaminsäure-Racemase verantwortlich. Derartige aminosäure-spezifische Racemasen sind in den letzten Jahren als Bestandteile anderer Mikroorganismen entdeckt. So ist durch Wood[11]) und Gunsalus eine Alanin-Racemase gefunden, welche bei vielen Bakterien, u. a. bei einem Stamm von B. subtilis, vorkommt. Als Co-enzym fungiert hierbei Pyridoxal-Phospat. Ein Enzym von Lactobacillus arabinosus, das die Antipoden von Glutaminsäure mit gleicher Geschwindigkeit zur DL-Form racemisiert, wurde von Narrod[12]) und Wood, sowie von Ayengar[13]) und Roberts nachgewiesen. Orientierende Versuche, eine derartige Racemase auch in unserem B. subtilis-Stamm direkt nachzuweisen, stießen auf Schwierigkeiten und mußten aus äußeren Gründen abgebrochen werden.

Die Wirksamkeit einer Glutaminsäure-Racemase in B. subtilis könnte folgende Tatsachen erklären:

a) Die D-Konfiguration des Glutaminsäure-Bausteins.

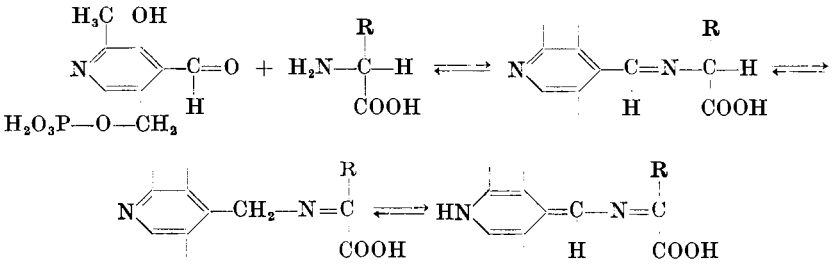
Eine bestimmte Menge der zugesetzten und der biosynthetisch gebildeten L-Glutaminsäure würde durch die Racemase umgesetzt in ein Gemisch von 50% D- und 50% L-Glutaminsäure. Die D-Glut-

[11]) J. biol. Chemistry **190**, 403 (1951).
[12]) Arch. Biochem. Biophysics **35**, 462 (1952).
[13]) J. biol. Chemistry **197**, 453 (1952).

aminsäure oder eines ihrer Derivate würde für den Aufbau der PDG dienen. Durch den Entzug der D-Form würde das Gleichgewicht gestört, so daß aus der L-Form durch die Wirkung der Racemase neuerdings D-Form nachgeliefert wird. Auf diese Weise könnte L-Glutaminsäure praktisch völlig in eine D-Glutaminsäure-Verbindung umgesetzt werden.

b) Durch die Racemase-Hypothese wäre es begreiflich, daß D-Glutaminsäure gegenüber der L-Form keine bevorzugte Rolle bei der Biosynthese von PDG einnimmt. Beide Antipoden würden nach der Bindung an das Enzym mit gleicher Geschwindigkeit umgesetzt.

c) Die Labilität des H- bzw. D-Atoms in der α-Stellung. Da Pyridoxal-phosphat als Co-enzym der Racemasen auftritt[11])[12]), kann das aus der Aminosäure und dem Co-enzym entstehende Azomethin — nach einer von Snell[14]) und Mitarbeitern geäußerten Vorstellung — durch Wanderung der Doppelbindungen in eine tautomere Form übergehen. Hierdurch wird die Labilisierung des α-H- (bzw. α-D-)Atoms verständlich:



Wenn sich die Elektronenverschiebungen unter der Wirkung des betreffenden Apoenzyms in umgekehrter Richtung vollziehen, können die Protonen — räumlich betrachtet — an beiden Seiten des nun symmetrischen α-C-Atoms gebunden werden, so daß durch die hydrolytische Spaltung des (Co-)enzym-Substrat-Komplexes beide Antipoden der Aminosäure gebildet werden.

Die große sterische Spezifität der meisten Enzymreaktionen hat zu Vorstellungen über einen Dreipunkt-Kontakt zwischen Enzym und Substrat geführt[15]). Racemasen nehmen in dieser Hinsicht eine Sonderstellung ein, da beide Antipoden durch das Enzym mit gleicher Geschwindigkeit umgesetzt werden, die Enzym-Substrat-Komplexe also funktionell völlig gleichwertig sein müssen. Ein Haften der beiden Substrat-Antipoden an den gleichen drei

[14]) J. Olivard, D. E. Metzler u. E. E. Snell, J. biol. Chemistry **199**, 669 (1952).

[15]) M. Bergmann u. J. S. Fruton, J. biol. Chemistry **117**, 189 (1937).

Kontaktpunkten der Enzymoberfläche ist sterisch nicht möglich. Dagegen wäre es denkbar, daß sich auf der Enzymoberfläche zwei Arten von Dreipunktskontaktstellen befinden, die selbst zueinander spiegelbildlich sind. Als Alternative ergibt sich die Annahme, daß bei Racemasen ein Kontakt mit nur zwei Gruppen oder nur einer Gruppe auftritt.

Die weiteren Untersuchungen der einschlägigen Probleme würden sehr erleichtert, wenn die bei der Synthese von PDG wirksamen Enzyme extracellulär im Medium vorkommen würden. Orientierende Versuche, bei welchen radioaktive L- und D-Glutaminsäure, sowie radioaktive α-Ketoglutarsäure zu einem sterilen Filtrat der Kulturen gegeben wurden, ergaben jedoch keinen Anhaltspunkt für das Auftreten von extracellulären Enzymen, welche die genannten „Vorstufen" in PDG einbauen könnten. Versuche mit Enzymextrakten wurden noch nicht ausgeführt.

Unsere Isotopen-Analysen haben gezeigt, daß die endogene Vorstufe des D-Glutaminsäure-Bausteins (die aus den nicht-markierten Bestandteilen des Mediums gebildete L-Glutaminsäure) mit der exogen zugefügten, dreifach markierten L-Glutaminsäure funktionell nicht im Gleichgewicht steht[16]).

Gegen die Bedeutung des oben erwähnten Befundes, daß der N^{15}-Gehalt von PDG größer ist als der des Ammoniaks aus dem Medium kann der Einwand erhoben werden, daß die reduktive Aminierung der α-Ketoglutärsäure möglicherweise in Zellpartikeln stattfindet und die Konzentration der Ammonium-Ionen in den Partikeln der Zellen einerseits und dem Medium andererseits nicht im Gleichgewicht zu sein braucht. Hierzu können folgende Gegenargumente genannt werden:

1. Aus zahlreichen Versuchen der Literatur geht hervor, daß $(N^{15}H_4)^+$-Ionen sehr rasch in stickstoffhaltige Zellbestandteile eingebaut werden.

2. Das Sauton-Medium enthält eine relativ große Konzentration an NH_4-Ionen.

3. Die drei Isotopen der von uns verwendeten L-Glutaminsäure liefern einen praktisch gleich großen Beitrag zur PDG-Synthese. Dieser Befund spricht u. E. sehr dafür, daß N^{15} zusammen mit den zwei anderen Isotopen im Molekül der L-Glutaminsäure an den gleichen biosynthetischen Reaktionen teilgenommen hat.

[16]) Vgl. hierzu H. R. Mahler u. F. N. Huennekens, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **11**, 575 (1953) über eine analoge, unvollständige „Equilibrierung". Vgl. ferner die „Isotopic competition method", wonach die Zufügung einer bestimmten Verbindung ihre endogene Synthese aus eigenen Vorstufen deutlich hemmt; R. Abrams, Arch. Biochem. Biophysics **33**, 436 (1951); R. H. Abelson, E. T. Bolton u. E. Aldous, J. biol. Chemistry **198**, 179 (1952); R. G. Langdon u. K. Bloch, J. biol. Chemistry **202**, 77 (1953). Ein derartiger Effekt ist bei unseren Versuchen nicht aufgetreten.

Mitteilungen aus dem Forschungsinstitut der Dr. A. Wander-AG., Säckingen/Baden

(Eingelaufen am 5. Juni 1954)

Pyridinium-Aufspaltung zu Enaminen und eine neue Synthese von Desoxybenzoinen*)

Von *Fritz Kröhnke* und *Isolde Vogt*

Man weiß seit den schönen Arbeiten von Th. Zincke und Mitarbeitern[1]), vor allem am Beispiel des 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorids, daß ein Pyridinium-Kern, dessen N-Atom direkt mit einem „negativierten", aromatischen Kern verbunden ist, durch alkalische Mittel leicht aufgespalten, ja unter Umständen abgespalten wird.

Nun trägt in den leicht zugänglichen N-Vinylpyridiniumsalzen[2]), etwa der Formel I, die mit dem Pyridinium-Stickstoff verknüpfte, substituierte Vinylgruppe gleichsam den aromatischen Charakter an dieses heran, als seien in ihnen die aromatischen Kerne unmittelbar mit dem quartären Stickstoff verbunden. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit zu bemerkenswert glatten Auf- und weiterhin Abspaltungen des Pyridinium-Kerns, die nun aber, entsprechend der Andersartigkeit des am Pyridinium-Stickstoff sitzenden Restes, neue präparative Möglichkeiten eröffnen.

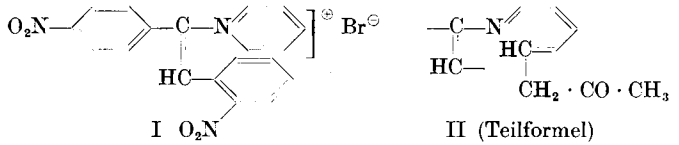
Eine Aufspaltung des Pyridinium-Ringes im Typus I findet, wie demnächst gezeigt wird, schon bei 20° mit sehr verd. Sodalösung statt, wenn reichlich Aceton zugegen ist; bei ihr wird eine N—C-Bindung vermutlich aufgetrennt zu II; bereits durch verd. Säuren wird der Ring wieder geschlossen.

Die Abspaltung der 5 C-Atome des Pyridinium-Kerns vollzieht sich, wenn man die Vinyl-pyridiniumsalze in Pyridin + Piperidin (oder Diäthylamin usw.) kocht. Der Gesamtvorgang verläuft dann etwa am Pyridiniumsalz I in der durch die Formeln I → III + IV veranschaulichten Weise, wobei IV, das die 5 C-Atome des Pyridin-Ringes enthält, sich gut als Perchlorat isolieren läßt.

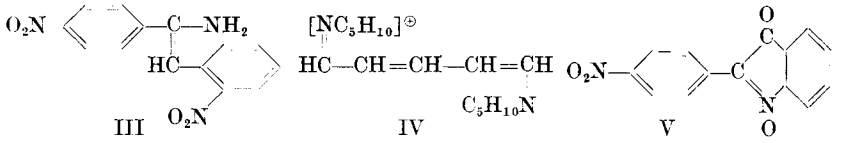
*) VI. Mitteilung über N-Vinyl-pyridiniumsalze.

[1]) Liebigs Ann. Chem. **330**, 361 (1903); **333**, 296 (1904); **338**, 107 (1905); **341**, 365 (1905), **353**, 380 (1907) und spätere Arbeiten.

[2]) F. Kröhnke u. Mitarbeiter, Chem. Ber. **84**, 399, 411, 932, 941, 948 (1951). Weitere Vinylpyridiniumsalze und die zu ihrer Darstellung brauchbaren Pyridinium-äthanole sind in Tab. 2 und 1 des Versuchsteils beschrieben.



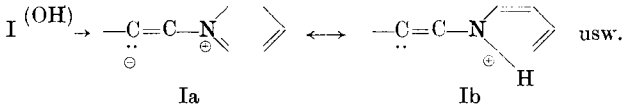
I II (Teilformel)



III IV V

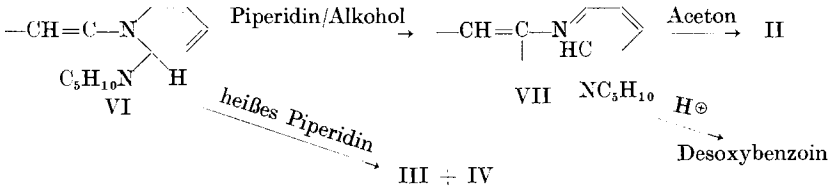
Dabei verbleibt also das Pyridinium-N-Atom als Amino-Gruppe dem Restmolekül III. Während aber in den von Zincke studierten Fällen ein substituiertes Anilin entsteht, enthält die Verbindung III die Amino-Gruppe in einem „aliphatischen Anilin", einem orangeroten, sehr reaktionsfähigen Enamin, das in kristallisierter Form isoliert werden kann, wenn wenigstens eine Nitrogruppe vorhanden ist.

Auf dem Wege vom Vinylpyridiniumsalz I zum Enamin III dürfte zunächst das resonanz-stabilisierte Betain Ia ⟷ Ib auftreten (die substituierten Phenyl-Ringe werden in den folgenden Formeln fortgelassen):



Ia Ib

Die Anlagerung des Piperidins (bzw. Diäthylamins usw.) führt zum Monopiperidin-Körper VI, und weiterhin veranlaßt das Bestreben, ein System konjugierter Doppelbindungen herzustellen,



dessen einseitige Aufspaltung zur Base VII. Bei ihr bleibt in vielen Fällen die Einwirkung stehen, wenn man nicht Piperidin allein, sondern seine Mischung mit Alkohol verwendet. Anderenfalls wird die C-Kette von ihren beiden Haftstellen mit dem Pyridinium-N-Atom abgelöst, eben zum Enamin III und zum Piperidid des Glutaconaldehyds IV.

Da die Base VII eine nachträgliche Spaltung mit reinem Piperidin zu III + IV nicht mehr zuläßt, liegt der Schluß nahe, daß diese Abspaltung von VI aus erfolgt; denn man weiß[3]), daß sich solche partiell hydrierten Pyridine, die eine C-Doppelbindung in Nachbarschaft zum Stickstoff enthalten, leicht aufspalten. Diese Annahme erscheint aber noch nicht ganz gesichert, weil wir Piperidin-Addukte der vermutlich VI entsprechenden Konstitution in der Isochinolinium-Reihe isolieren konnten. Sie sind, wie wir später zeigen werden, gegenüber heißem Piperidin stabil. Die Aufspaltung könnte also in einem früheren Stadium erfolgen, etwa von Ib aus.

Der Monopiperidin-Körper VII ist überhaupt gegen alkalische Mittel recht beständig; Aceton aber tauscht das Piperidin aus zu dem ebenfalls recht alkali-resistenten „Aceton-Körper" (II), dessen Konstitution durch diesen Übergang zugleich gestützt wird. Denn beide Verbindungen (VII und II) sind von intensiv roter bis dunkelroter Farbe, was — im Verein mit der bemerkenswerten Beständigkeit — mit Formel VII (bzw. II) mit ihren fortlaufend konjugierten Doppelbindungen im Einklang steht.

Gegen Säuren indessen, schon gegenüber kalter Essigsäure, erweist sich der Piperidin-Körper VII als Schiffsche Base und gibt substituiertes Desoxybenzoin (VIII), jedenfalls über das Enamin (s. u.), während der „Aceton-Körper" damit das Vinyl-pyridiniumsalz und Aceton zurückliefert.

Das Auftreten des Glutacondialdehyd-dipiperidids, für dessen Konstitution nur IV in Frage kommt, halten wir zugleich für einen Beweis dafür, daß die Einwirkung des Piperidins in der α-Stellung des Pyridinium-Kerns erfolgt. Es ist — vor allem nach neueren Erfahrungen — nicht überflüssig, die Addition in die sonst häufig begünstigte γ-Stellung sorgfältig auszuschließen. Und wir betonen noch einmal, daß wir die Bevorzugung der α-Stellung in unseren Fällen dadurch verursacht sehen, daß sich nur von ihr aus ein energiearmes System von konjugierten Doppelbindungen herstellen läßt.

Nach einer früheren Arbeit[4]) werden durch die gleichen Reagenzien, Pyridin + Piperidin (oder Diäthylamin), ebenfalls in der Hitze, das Vinylpyridiniumsalz I, wie auch analoge Salze mit einer orthoständigen Nitro-Gruppe, in ganz anderer Weise, nämlich unter Abspaltung von Pyridin zu einem Isatogen (V) verändert (Ausbeute 77% d. Th.). Der jeweils glatte aber ganz verschiedene Verlauf der

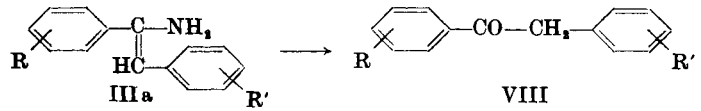
[3]) A. Lipp, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2471 (1905); J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 3094 (1905); E. Mohr, J. prakt. Chem. **75**, 549, 553 (1907); B. Mumm u. K. Brodersen, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2295 (1923); B. D. Shaw, J. chem. Soc. Ltd. **125**, 1930 (1924); vgl. Meyer-Jacobson, Lehrbuch II_3, 786.

[4]) F. Kröhnke u. M. Meyer-Delius, Chem. Ber. **84**, 932 (1951).

beiden Reaktionen wird nur durch die Menge an sekundärem Amin bestimmt. Ein Überschuß daran bewirkt vollständige Aufspaltung zu III + IV, nimmt man aber stöchiometrische Mengen, so bildet sich über das Carbeniat-Zwitterion (Betain) aus I das Isatogen V.

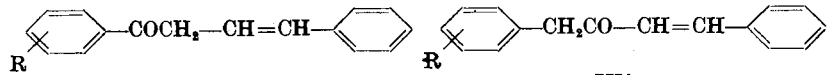
Während die erwähnte Zweigleisigkeit natürlich nur Salzen vom Typus I, also solchen mit einer ortho-ständigen, aus dem Aldehyd stammenden Nitro-Gruppe, zukommt, bilden offenbar alle bisher untersuchten Vinylpyridiniumsalze „Piperidinkörper" und weiterhin Enamine, die freilich nicht in allen Fällen isolierbar waren. Damit ist ein vor langem geäußerter Gedanke[5]) verwirklicht, von dem unsere Untersuchungen über Pyridiniumsalze ihren Ausgang nahmen.

Von den vielen interessanten Eigenschaften der Enamine, mit denen wir uns noch eingehender befassen werden, ist vor allem ihre quantitative Spaltung zu Desoxybenzoinen (VIII) hervorzuheben. Sie tritt selbst mit schwachen Säuren schon in der Kälte ein, ja schon beim Kochen mit verd. Alkoholen.



IIIa VIII

Es ist an sich nicht nötig, die Enamine vor der Spaltung zu isolieren — das ist sogar nicht in allen Fällen gelungen —, sondern man kann aus der Reaktionslösung unmittelbar durch Ansäuern die Desoxybenzoine gewinnen. So konnten wir mühelos 24 Desoxybenzoine (VIII) und 4 ungesättigte Methylenketone der Konstitution IXa bzw. IXb darstellen, von denen nur 7 bisher in der Literatur beschrieben worden sind. Dabei haben wir besonders die Bereitung unsymmetrisch substituierter angestrebt, weil diese nach den bisherigen Methoden nicht oder schwierig zugänglich sind.



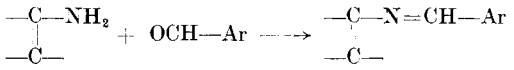
IXa IXb

Mit Essigsäureanhydrid/Pyridin haben wir nach kurzem Kochen ein fahlgelbes Monoacetyl-Derivat des Enamins gewonnen, bei 2-stündigem Kochen aber ein N-Diacetyl-Derivat, das wir durch kurzes Erhitzen mit wässerigem Piperidin in das Monoacetyl-Derivat überführen konnten. Die Dibenzoylierung von III gelang mit Benzoylchlorid/Pyridin schon bei 20°; das Dibenzoyl-Derivat wurde durch Rückkochen mit 5n-Schwefelsäure/Alkohol

[5]) F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 604 (1933), Absatz 2 und 3.

verseift und in das erwartete substituierte Desoxybenzoin umgelagert. Durch Einleiten von Bromwasserstoff in die trockne, benzolische Lösung des Enamins erhielten wir fast farblose Nadeln, wohl des Ketimid-hydrobromids.

Unsere Enamine geben mit aromatischen Aldehyden (in Pyridin/Piperidin) in normaler Weise Schiffsche Basen von gelber bis tiefgelber Farbe,



die von Säuren glatt zu Desoxybenzoinen, NH_3 und Aldehyd gespalten werden.

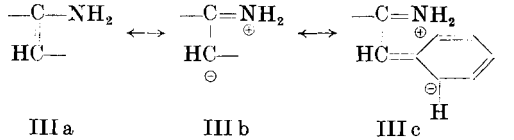
Dagegen entstehen mit aromatischen Nitroso-Verbindungen die Derivate der Ketimid-Form,

deren Spaltung die Benzile ergibt, die man also ebenfalls auf diesem Wege darstellen kann.

Dieses Verhalten unserer Enamine, unter Umständen auch als Ketimide zu reagieren, entspricht den bekannten Ergebnissen von K. v. Auwers[6]); es ist in Lösung auch die isomere Ketimid-Form in gewissem, meist sehr geringem Betrage vorhanden, die etwa bei der Reaktion mit Nitrosodimethylanilin, entsprechend unseren Erfahrungen an Carbeniat-Zwitterionen[7]), leichter zum Zuge kommt.

Gleichwohl haben wir diese Frage durch Heranziehung der Ultrarot-Spektren überprüft, die liebenswürdigerweise Professor Dr. R. Mecke und Dr. W. Lüttke, Freiburg, für uns anfertigten. Die Ultrarot-Spektren unserer Enamine sind mit diesen chemischen Resultaten im Einklang und ergänzen sie noch in manchen Punkten, worüber in einer späteren Arbeit berichtet wird.

Es mag sein, daß die Enamin-Form durch Mesomerie gemäß III a ⟷ III b ⟷ III c stabilisiert ist, wozu im Fall der o-Nitro-Verbindung (III) noch eine weitere Grenzstruktur kommt.



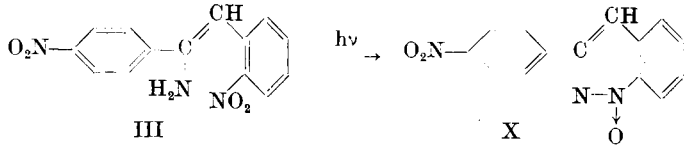
III a III b III c

Schließlich sind noch die Versuche zu erwähnen, bei denen wir die Enamine dem Sonnenlicht ausgesetzt haben, und zwar in Methyl-

[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1072 (1930); **64**, 2748 (1931).

[7]) F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 528 (1939); **83**, 253f., 256 (1950).

und Äthylalkohol. Überraschenderweise bilden sich dabei ebenfalls Desoxybenzoine, wahrscheinlich nach einem anderen Mechanismus. Im Falle des p,o'-Dinitrophenyl-vinyl-enamins (III) aber wurde ein Mol. Wasser abgespalten zu einem stabilen, hochschmelzenden, gut kristallisierten Körper. Wir halten ihn für ein Cinnolin-N-oxyd (X):



III X

Die Substanz scheidet sich in feinsten, gelben Nädelchen ab, die so voluminös verfilzt sind, daß 1 g davon 800 Teile Alkohol beim Auskristallisieren zum Erstarren bringt.

Beschreibung der Versuche

Der Versuchsteil beschreibt

die Darstellung einiger neuer Pyridiniumäthanole (Tab. 1);
die von weiteren, substituierten Vinyl-pyridiniumsalzen (Tab. 2);
die von Piperidin- und Diäthylamin-Körpern (Tab. 3);
die Überführung von „Piperidinkörpern" in „Acetonkörper";
die dargestellten Enamine (Tab. 4);
das 5-C-Spaltprodukt (IV);
die Einwirkung von Essigsäureanhydrid sowie Benzoylchlorid und
die von Bromwasserstoff auf ein Enamin;
die Einwirkung von Nitrosoarylen auf Enamine;
die Schiffschen Basen aus Enaminen und Aldehyden (Tab. 5);
die Darstellung und Eigenschaften von 28 Desoxybenzoinen (Tab. 6);
das Verhalten von Enaminen beim Belichten.

Überführung von „Piperidinkörpern" in „Acetonkörper" (vermutliche Formel: II)

1. 0,2 g „Piperidinkörper" Nr. 4 der Tab. 3 (Schmp. 107—108°) werden eine Stunde mit 10 ccm Aceton + 2 ccm Wasser gekocht, wobei er in 0,18 g (100%) tiefrote, glänzende Täfelchen übergeht. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in Aceton und Fällen mit Wasser: 4- und 6-seitige rote Tafeln, die i. V. bei 60° 7,9% Verlust und danach keine Wiederaufnahme an der Luft zeigen. Schmp. 123—125°, Mischschmp. mit dem direkt aus dem Vinylpyridiniumsalz erhaltenen „Acetonkörper"[8]) 123—124°.

2. 0,2 g „Piperidinkörper" Nr. 5 der Tab. 3 (Schmp. 154—156°) werden etwa 1 Stunde in 15 ccm Aceton und 3 ccm Wasser gekocht. Die erhaltenen Kristalle (0,2 g, 100% d. Th.) werden aus Aceton mit Wasser gefällt: stumpfe, gelbrote Prismen, die bei 60° 14% Verlust zeigen und dann an der Luft nichts mehr aufnehmen. Schmp. 132—134°, Mischschmp. mit dem direkt aus dem betreffenden Vinylpyridiniumsalz erhaltenen „Acetonkörper"[8]) 133—134°.

[8]) Die Einzelheiten über die „Acetonkörper" bringt eine spätere Arbeit.

Tab. 1. Pyridinium-äthanole der Formel

$$R—CH(—NC_5H_5)—CHOH—R_1\ ]^{\oplus}\ Br^{\ominus}$$

Die Darstellung erfolgte gemäß der VIII. Mitteil. über Pyridiniumäthanole[9]), Methode b).

Nr.	R	R_1	Darstellung Ausbeute	Umkrist. aus („x"), Kristallform, Schmp., Verlust, Wiederaufnahme (W.A.)	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1		o-Chlorphenyl-	mit 2 Mol. Ald. 96%	x 6 Eg. Drusen kleiner Prismen, Schmp. 148°, Verl. 60° 0,8%, W.A. 0,8%, $^1/_4$ H_2O = 1%	$(C_{19}H_{16}ONCl_2)Br + {}^1/_4\ H_2O$ (429,6) Ber. C 53,12 H 3,87 N 3,26 Gef. » 53,25 » 3,93 » 3,36
2	p-Chlorphenyl-	α-Furyl-	mit 4 Mol. Ald. 61%	x 3 Eg. Drusen kleiner, gelber Prismen, Schmp. 123—125°, Verl. 60° 4,9%, W.A. 2,6%, 1 H_2O = 4,5%	$(C_{17}H_{15}O_2NCl)Br + 1\ H_2O$ (398,6) Ber. C 51,22 H 4,29 N 3,51 Gef. » 51,17 » 4,45 » 3,19
3		o-Chlorphenyl-	mit 2 Mol. Ald. 91%	x 4 Eg. rhomb. Prismen, Schmp. 187—190°	$(C_{19}H_{15}ONCl_3)Br$ (459,6) Ber. C 49,65 H 3,29 N 3,05 Gef. » 49,48 » 3,20 » 3,12
4	3,4-Dichlorphenyl-	α-Furyl-	mit 4 Mol. Ald. 69%	x 4 Eg. Polyeder, Schmp. unscharf 181—184°, Verl. 100° 2,1%, W.A. keine, $^1/_2$ H_2O = 2,1%	$(C_{17}H_{14}O_2NCl_2)Br + {}^1/_2\ H_2O$ (424,1) Ber. C 48,14 H 3,56 N 3,29 Gef. » 48,04 » 3,58 » 3,30
5		m-Nitrophenyl-	mit 3 Mol. Ald. 90%	x 5 Eg. Prismen, Schmp. 137 bis 138° (Zers.), Verl. 100° 3,8%, W.A. 3,3%, 1 H_2O = 3,6%	$(C_{19}H_{15}O_3N_2Cl_2)Br + 1\ H_2O$ (488,1) Ber. C 46,75 H 3,51 N 5,74 Gef. » 47,00 » 3,46 » 5,60

[9]) Chem. Ber. **85**, 368 (1951), und zwar S. 374. — Zu ergänzen ist noch, daß das Pyridiniumäthanol aus Benzylpyridiniumbromid + Benzaldehyd (vgl. Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 666 (1934); **68**, 1359 (1935)) im UV-Licht eine intensiv gelbe Lumineszenz zeigt.

3. 0,1 g „Piperidinkörper" Nr. 1 der Tab. 3 (Schmp. 139—140°) in 5 ccm Aceton + 1 ccm Wasser werden 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Man fällt dann bei 20° aus der Lösung mit Wasser ein Harz, das nach längerem Reiben in orangebraunen Prismen kristallisiert; Ausbeute 80 g, fast 90% d. Th. Schmp. 95—97°. Verlust bei 60° 0,5%, Wiederaufnahme 0,5%, entspr. $^1/_4$ Mol. Wasser (ber. 0,7%).

$C_{22}H_{20}ONCl + {}^1/_4\,H_2O$ (354,3)	Ber.	C 74,58	H 5,83	N 3,95
	Gef.	» 74,83	» 5,96	» 4,21

Die Substanz verharzt nach einiger Zeit.

Das zweite Produkt der Spaltung

$[H_{10}C_5{=}N{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}\overset{\oplus}{N}{=}C_5H_{10}]ClO_4^{\ominus}$ (IV-Perchlorat)

Die Mutterlauge des Enamins Nr. 2 (Tab. 4) wird i. V. völlig eingedampft, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen, mit Tierkohle geklärt und mit Perchlorsäure das Perchlorat IV gefällt, Ausbeute etwa 50% d. Th. Es bildet aus Aceton/Wasser gelbe, glänzende Blättchen, die intensive, leuchtend gelbe Lumineszenz im UV-Licht zeigen. Schmp. 79—80°[10]).

Das gleiche Perchlorat (Schmp. und Mischschmp. 78—80°) wurde auch aus der Mutterlauge der alkalischen Spaltung von 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid gewonnen; Zincke[11]) hat das entsprechende Quecksilberchlorid-Doppelsalz isoliert.

Entsprechend dem Perchlorat wurde das Pikrat gewonnen: gelbrote, glänzende Blättchen, Ausbeute etwa 50% d. Th. Schmp. aus Aceton/Wasser 130 bis 131°; kein Verlust beim Trocknen bei 60°.

$C_{21}H_{27}O_7N_5$ (461,5)	Ber.	C 54,77	H 5,88	N 15,21
	Gef.	» 54,78	» 6,12	» 14,99

N-Monoacetyl-Derivat des Enamins Nr. 2 (Tab. 4)

0,3 g Enamin werden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid und 1 ccm Pyridin etwa 3 Min. gekocht (Farbumschalg rot → gelbrot!). Die Lösung wird i. V. eingedampft und mit wenig Alkohol aufgenommen: 0,23 g, etwa 70% d. Th. an feinen Prismen vom Schmp. 190—191°.

$C_{16}H_{13}O_5N_3$ (327,3)	Ber.	C 58,71	H 4,00	N 12,84	$-COCH_3$ 13,15
	Gef.	» 58,64	» 4,03	» 12,94	» 13,00

Durch Erwärmen der Substanz in Eisessig mit wenig konz. Bromwasserstoffsäure und Ausfällen mit Wasser erhält man das p,o'-Dinitro-desoxybenzoin (Schmp. u. Mischschmp. 131—132°).

N-Diacetyl-Derivat. 0,3 g Enamin werden in 3 ccm Essigsäureanhydrid und 1 ccm Pyridin 2 Stunden gekocht. Die Lösung wird i. V. zur Trockne eingeengt und dann mit Alkohol aufgenommen. Nach kurzer Zeit kristallisieren 0,28 g, 72% d. Th. fahlgelbe Prismen. Man reinigt durch Aufnehmen in heißem Aceton/Methanol, Filtrieren mit Tierkohle und Fällen mit Wasser: feine, fahlgelbe Nadeln, die beim Trocknen bei 60° 14,6% Verlust erleiden und danach an der Luft nichts mehr aufnehmen. Schmp. 110—114°.

$C_{18}H_{15}O_6N_3$ (359,3)	Ber.	C 58,54	H 4,09	N 11,38
	Gef.	» 58,90	» 4,29	» 11,69 (getrocknet)

[10]) Das gleiche Perchlorat wurde auch als Spaltstück der „Acetyl-pyridiniumäthanole" mit heißem Pyridin erhalten; s. darüber die folgende Arbeit S. 47, die auch die Analyse bringt.

[11]) Th. Zincke u. W. Würker, Liebigs Ann. Chem. **341**, 378 (1905).

Tab. 2. Substituierte Vinyl-pyridiniumsalze $\left[\begin{matrix}R—C—NC_5H_5\\ \quad\quad|\\ \quad HC—R_1\end{matrix}\right]^+ Br^-$

Darstellung. Es stehen, wie früher ausgeführt[12]), zwei Verfahren zur Verfügung: 1. die Abspaltung von Wasser resp. Essigsäure (Benzoesäure) aus (Acyl-)Pyridinium-äthanolen, die wir auch so erreicht haben, daß wir 1 g Pyridiniumäthanol in 3 ccm Essigsäureanhydrid mit 1 ccm Pyridin $^3/_4$ bis 2 Stunden kochten, die Lösung i. V. einengten, in Alkohol aufnahmen, mit Tierkohle klärten und mit Äther fällten: Fälle Nr. 1 bis 7. — 2. die der Perkin-Reaktion entsprechende Synthese aus substituierten Benzylpyridiniumsalzen mit Aldehyden: Fall Nr. 8 und 9.

Nr.	R	R_1	Dauer des Erhitzens % d. Th.	Umkrist. aus („x") Kristallform, Schmp., Verlüst, Wiederaufnahme (W.A.)	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1	m-Chlorphenyl-	α-Furyl-	2 Stdn. 86	x A., kleine Prismen und rautenförmige Tafeln, Schmp. 195 bis 196°, Verl. 100° 1%, W.A. 0,9%	$(C_{17}H_{13}ONCl)Br$ (362,6) Ber. C 56,30 H 3,61 N 3,86 Gef. » 56,56 » 4,01 » 4,03
2	m-Chlorphenyl-	m-Nitrophenyl-	2 Stdn. 48	x W., kleine Prismen, Schmp. 239 bis 240°[13]), Verl. 100° 4%, W.A. 4%, 1 H_2O = 4,1%	$(C_{19}H_{14}O_2N_2Cl)Br + 1\,H_2O$ (435,7) Ber. C 52,37 H 3,70 N 6,43 Gef. » 52,29 » 3,71 » 6,32
3	p-Chlorphenyl	α-Furyl-	1 Std. 85	x 25 A., hellgelbe, nadelförmige Prismen und rhomb. Tafeln, Schmp. 180—182°	$(C_{17}H_{13}ONCl)ClO_4$ (382,2) Ber. C 53,42 H 3,43 N 3,66 Gef. » 53,50 » 3,73 » 3,67
4	p-Chlorphenyl	m-Nitrophenyl	1 Std. 45	x wenig A., nadeldünne Prismen, Schmp. 258—259° (Zers.), Verl. 100° 4%, W.A. 4%, 1 H_2O = 4,1%	$(C_{19}H_{14}O_2N_2Cl)Br + 1\,H_2O$ (435,7) Ber. C 52,37 H 3,70 N 6,43 Gef. » 52,42 » 3,80 » 6,63
5	3,4-Dichlorphenyl-	o-Chlorphenyl-	45 Min. 91	x A. 4 + 6seitige Tafeln, Schmp. 290—293°, Verl. 100° 3,5%, W.A. 3,5%, 1 H_2O = 3,9%	$(C_{19}H_{13}NCl_3)Br + 1\,H_2O$ (459,6) Ber. C 49,65 H 3,29 N 3,05 Gef. » 49,60 » 3,32 » 3,02
6	3,4-Dichlorphenyl-	α-Furyl-	5 Stdn. (auf dem Wasserbad!) 67	x A., fahlgelbe Prismen, Schmp. 247—248° (Zers.), Ver. 60° 4,3%, W.A. 4,3%, 1 H_2O = 4,3%	$(C_{17}H_{12}ONCl_2)Br + 1\,H_2O$ (415,1) Ber. C 49,19 H 3,40 N 3,37 Gef. » 49,17 » 3,14 » 3,56
7	3,4-Dichlorphenyl-	m-Nitrophenyl	1 Std. 68	x viel W., Drusen kleiner Prismen, Schmp. 285—286°. — Kein Verlust	$(C_{19}H_{13}O_2N_2Cl_2)Br$ (452,1) Ber. C 50,47 H 2,89 N 6,19 Gef. » 50,64 » 2,69 » 6,19

8	p-Nitrophenyl-	3,4-Methylendioxyphenyl-	65	siehe folgende Beschreibung
9	p-Nitrophenyl-	p-Acetylaminophenyl	58	„ „ „

Darstellung des Vinyl-pyridiniumsalzes aus p-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid + Piperonal (Fall Nr. 8)[14]

Zur heißen Lösung von 1,6 g entwässertem Kaliumacetat in 30 ccm Essigsäureanhydrid + 2 ccm Eisessig in einem Schliffkolben mit Steigrohr gibt man nach Abkühlen 6 g Pyridiniumsalz und 4,5 g Piperonal (= 1,5 Mol.) hinzu. Man erhitzt dann 48 Stunden auf 75°, wobei sich die Lösung zunehmend rotbraun färbt. Nach 1-tägigem Stehen bei 20° sind aus der Lösung 3,5 g sattgelbe Prismen auskristallisiert. Die Mutterlauge wird i. V. stark eingeengt, dann mit etwa 15 ccm heißer n-Bromwasserstoffsäure aufgenommen, wobei ein Harz zurückbleibt. Dieses gibt beim Digerieren mit wenig Alkohol und nach Einengen bei 0° 1,35 g gelbe Prismen, die heiße Lösung nach Klären mit Tierkohle bei 0° noch 0,75 g. Gesamtausbeute also 5,6 g, 64% d. Th. Der Schmp., der 2-mal aus 50-proc. Alkohol zu rotstichig tiefgelben Prismen und Blättchen umkristallisierten Substanz ist 285—287° (Zers.).

$(C_{20}H_{15}O_4N_2)Br$ (427,3) Ber. C 56,23 H 3,54 N 6,55
Gef. » 56,40 » 3,64 » 6,35

Das Perchlorat bildet orangestichig-gelbe Blättchen vom Schmp. 233—234°.

Das Vinyl-pyridiniumsalz aus p-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid + p-Acetylaminobenzaldehyd (Fall Nr. 9) entstand aus 2 g Kaliumacetat in 64 ccm Essigsäureanhydrid + 3 ccm Eisessig, 4 g Pyridiniumsalz und 5,4 g Aldehyd; Aufarbeiten ähnlich wie bei Nr. 8. Das Rohprodukt schmolz bei 257—258°. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus 8 Tln. Eisessig erhielt man rötlich-gelbe, kleine Blättchen vom Schmp. 294°; Verlust bei 90° 9,7%, W.A. 8,3%, ber. für $2H_2O$ 8%.

$(C_{21}H_{18}O_3N_3)Br + 2H_2O$ (476,3) Ber. C 52,95 H 4,66 N 8,82
Gef. » 52,90 » 4,58 » 8,44 (lufttr.)

Möglicherweise entsteht außerdem das diastereomere Salz.

[12]) F. Kröhnke u. M. Meyer-Delius, Chem. Ber. **84**, 411 (1951); F. Kröhnke, Chem. Ber. **84**, 388 (1951).
[13]) Vgl. dazu Chem. Ber. **84**, 414, 417 (1951). Ausbeute 26%, Schmp. 226—228°.
[14]) Vgl. dazu Chem. Ber. **84**, 414 (1951).

Tab. 3. „Piperidin-Körper“ R—C—N=CH—CH=CH—CH=CH—NC_5H_{10}

HC—R_1

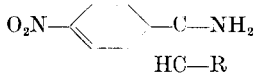
Darstellung. 0,5 g Subst. N-Vinyl-pyridiniumsalz (bei Fall Nr. 1 statt dessen das Acetyl- oder Benzoyl-pyridiniumäthanol) werden in 8 ccm Alkohol mit 0,6 ccm Piperidin 2—4 Min. gekocht, wobei die Lösung tief rot wird. Nach dem Abkühlen kristallisiert bei 20° der entsprechende Piperidinkörper, der aus 140 Tln. Alkohol (bei Fall Nr. 3) oder sonst aus Pyridin (unter Zusatz von Tierkohle) mit Wasser oder auch mit Petroläther gefällt wird. — In gleicher Weise entstehen die entsprechenden Diäthylamin-körper; die Verbindung aus dem Vinylpyridiniumsalz aus p-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid + m-Nitrobenzaldehyd entsteht in heißem Alkohol/Diäthylamin in einer Ausbeute von 75% d. Th. und bildet aus Pyridin (+ Tierkohle!) mit Wasser tiefrote Prismen vom Schmp. 136—137°.

$C_{23}H_{24}O_4N_4$ (420,4) Ber. C 65,71 H 5,75 N 13,33
Gef. » 65,34 » 5,67 » 13,07

Die Spaltung von Piperidin- und Diäthylamin-Körpern in Alkohol mit etwas konz. HBr führt quantitativ zu den entsprechenden Desoxybenzoinen.

Nr.	R	R_1	% d. Th.	Kristallform, Schmp., Verlust, Wiederaufnahme (W.A.)	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1	Phenyl-	o-Chlorphenyl-	64	scharlachrote Prismen mit grünem Reflex, Schmp. 139—140°	$C_{24}H_{25}N_2Cl$ (376,9) Ber. C 76,48 H 6,63 N 7,43 Gef. » 76,51 » 6,90 » 7,11
2	m-Nitrophenyl-	o-Chlorphenyl-	71	tiefrote Prismen mit violettem Schimmer, Schmp. 104—105°, Verlust bei 60° 1,6%, W.A.: keine	$C_{24}H_{24}O_2N_3Cl$ (421,9) Ber. C 68,32 H 5,73 N 9,96 Gef. » 68,00 » 5,73 » 9.58
3	m-Nitrophenyl-	m-Nitrophenyl-	75	tief dunkelrote Prismen, Schmp. 110—115°	$C_{24}H_{24}O_4N_4$ (432,5) Ber. C 66,64 H 5,23 N 12,77 Gef. » 66,04 » 5,59 » 12,95
4	p-Nitrophenyl-	o-Chlorphenyl-	65	dunkelrote Prismen, Schmp. 107 bis 108° (getr.), Verlust bei 60° 9,3%, W.A.: keine	$C_{24}H_{24}O_2N_3Cl$ (421,9) Ber. C 68,32 H 5,73 N 9,96 Gef. » 68,28 » 5,90 » 9,74
5	p-Nitrophenyl-	p-Chlorphenyl-	91	rostbraune, violettstichige Prismen, Schmp. 154—156°	$C_{24}H_{24}O_2N_3Cl$ (421,9) Ber. C 68,32 H 5,73 N 9,96 Gef. » 68,25 » 5,78 » 10,09
6	p-Nitrophenyl-	p-Nitrophenyl-	66	Büschel tiefschwarzer, metallischgrün glänzender Prismen. Schmp. 173—174°	$C_{24}H_{24}O_4N_4$ (432,5) Ber. C 66,64 H 5,59 Gef. » 66,78 » 5,73

Tab. 4. Enamine*)



Darstellung. Methode a) 0,3 g Subst. Vinyl-pyridiniumbromid werden in 3 ccm Piperidin 3 Min. gekocht, bis alles gelöst und die Lösung tiefrot ist. Man gibt Wasser hinzu, bis eine Trübung auftritt und fördert die Kristallisation durch Reiben. Bei 0° kristallisiert das Enamin, das dann aus Pyridin und Petroläther (oder auch Wasser) oder Alkohol und Wasser umgefällt wird. — Methode b) 1 g Subst. Vinyl-pyridiniumsalz wird in 5 ccm Pyridin und 1,5 ccm Piperidin und 2 ccm Wasser kurze Zeit gekocht. Bei 0° kristallisiert nach Zugabe von wenig Wasser das Enamin, das wie oben umgefällt wird.

Nr.	R	Methode % d. Th.	Kristallform, Schmp., Verlust, Wiederaufnahme (W.A.)	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1	o-Chlorphenyl-	a) 79	orangebraune Polyeder, Schmp. 125—126°	$C_{14}H_{11}O_2N_2Cl$ (274,7) Ber. C 61,21 H 4,03 N 10,20 Gef. » 61,52 » 4,05 » 9,92
2	o-Nitrophenyl-	b) 95	orange, kleine Prismen, Schmp. 135—136°	$C_{14}H_{11}O_4N_3$ (285,2) Ber. C 58,96 H 3,89 N 14,73 Gef. » 59,16 » 4,09 » 14,71
3	m-Nitrophenyl-	a) 97	gekrümmte, orangebraune Nadeln, Schmp. 160 bis 162°, Verlust bei 60° 5,1%, W.A. keine	$C_{14}H_{11}O_4N_3$ (285,2) Ber. C 58,96 H 3,89 N 14,73 Gef. » 59,32 » 3,96 » 14,42
4	p-Nitrophenyl-	b) 76	leuchtend rote Nadeln, Schmp. 172—173°; Verlust bei 60° 5,4%, W.A. keine	$C_{14}H_{11}O_4N_3$ (285,2) Ber. C 58,96 H 3,89 N 14,73 Gef. » 59,04 » 4,18 » 14,55
5	C_6H_5—CH=CH—	b) 96	orangebraune Prismen, Schmp. 132—133°, kein Verlust	$C_{16}H_{14}O_2N_2$ (266,3) Ber. C 72,16 H 5,30 N 10,52 Gef. » 72,35 » 5,75 » 10,46

*) Einige Enamine sind spektroskopisch noch nicht ganz rein (Dr. W. Lüttke, Freiburg/Br.)

Durch kurzes Kochen mit Piperidin + wenig Wasser und Fällen mit Wasser erhält man fahlgelbe Prismen des Monoacetyl-Derivats vom Schmp. 189—190°, Mischschmp. mit obigem Monoacetyl-Derivat 190—191°.

N-Dibenzoyl-Derivat. 0,5 g Enamin in 5 ccm Pyridin versetzt man bei 40° mit 1 ccm Benzoylchlorid. Nach 1-tägigem Stehen bei 20° fällt Wasser ein Harz, das in Methanol zu Prismen kristallisiert, 0,44 g, gegen 50% d. Th. Man kristallisiert aus viel Alkohol zu fahlgelben, nadeldünnen Prismen um vom Schmp. 150 bis 152°.

Bei 60° i. V. verliert die Substanz 7,0%; beim Liegen an der Luft werden langsam 0,9%, entsprechend $^1/_4$ H_2O wieder aufgenommen.

$C_{28}H_{19}O_6N_3 + {}^1/_4\,H_2O$ (497,9)	Ber.	C 67,54	H 3,94	N 8,44
	Gef.	» 67,84	» 4,06	» 8,54

Nach 1-stündigem Kochen mit 5n-Schwefelsäure/Alkohol (1:1) und Abkühlen erhält man ein Harz, das aus Alkohol mit Tierkohle zu cremefarbenen Prismen vom Schmp. 127—128° kristallisiert, der Mischschmp. mit p,o'-Dinitro-desoxybenzoin liegt bei 130°.

$C_{14}H_{10}O_5N_2$ (286,2)	Ber.	C 58,75	H 3,52	N 9,79
	Gef.	» 59,10	» 3,80	» 9,71

Das ebenso gewonnene N-Dibenzoyl-Derivat des Enamins Nr. 1 (Tab. 4), Ausbeute 46% d. Th., bildet aus Alkohol schöne, farblose Prismen vom Schmp. 137°.

$C_{28}H_{19}O_4N_2Cl$ (482,9)	Ber.	C 69,64	H 3,96	N 5,80
	Gef.	» 69,20	» 4,13	» 5,40

Ketimid-hydrobromid (?) aus dem Enamin Nr. 2 (Tab. 4)

In die trockne Lösung von 0,28 g Enamin in 50 ccm Benzol leitet man trocknen Bromwasserstoff; es kristallisieren alsbald farblose Nadeln, 0,15 g. Man wäscht gut mit trocknem Benzol. Schmp. 188—196°. Der Verlust bei 60° entspricht dem von $^1/_3$ Mol. Wasser (1,7%, ber. 1,6%), ebenso die Wiederaufnahme beim Liegen an der Luft.

$C_{14}H_{11}O_4N_3 \cdot HBr + {}^1/_3\,H_2O$ (372,2)	Ber.	C 45,17	H 3,42	N 11,29
	Gef.	» 45,64	» 3,88	» 10,78

Nach dem Aufnehmen in heißem Alkohol liegt das p,o'-Dinitro-desoxybenzoin vor vom Schmp. und Mischschmp. 130—132°.

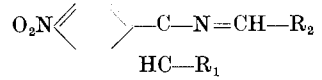
Enamin Nr. 2 (Tab. 4) + *Nitrosobenzol*

0,28 g Enamin und 0,2 g Nitrosobenzol werden in 5 ccm Pyridin und 0,1 ccm Piperidin 3 Stunden bei 100° erhitzt. Die Lösung wird i. V. eingeengt und mit Alkohol aufgenommen. Nach 24 Stunden bei 0° kristallisieren cremefarbige Blättchen. Ausbeute 0,34 g, 90% d. Th. Aus 10 Tln. Alkohol erhält man Drusen kleiner, fahlgelber Blättchen, die bei 60° 1% Verlust zeigen und nichts wiederaufnehmen. Schmp. 126—127°.

$C_{20}H_{14}O_4N_4$ (374,3)	Ber.	C 64,17	H 3,77
	Gef.	» 64,04	» 3,69

Die Spaltung mit 5n-Schwefelsäure ergibt p,o'-Dinitrobenzil (s. S. 44) vom Schmp. 133—134°.

Tab. 5. Enamin-Kondensationen mit Aldehyden



Darstellung. 1 MM. Enamin wird mit 2 bis 3 MM. Aldehyd in 3 ccm Pyridin und 0,2 ccm Piperidin 2—3 Stunden gekocht. Die Lösung wird i. V. eingeengt und mit Alkohol aufgenommen. Das Kondensationsprodukt kristallisiert sofort aus und wird aus Alkohol oder Pyridin/Alkohol umkristallisiert.

Nr.	R_1	R_2	% Ausbeute	Umkristallisiert aus („x") Kristallform, Schmp., Verlust	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1	o-Nitrophenyl-	o-Chlorphenyl-	70	x 150 A., gelbe, gekrümmte Nadeln, Schmp. 147—149°, Verl. bei 60° 1%, keine Wiederaufnahme	$C_{21}H_{14}O_4N_3Cl$ (407,8) Ber. C 61,85 H 3,46 N 10,30 Gef. » 61,89 » 3,48 » 10,55
2		α-Furyl-	55	x 200 A., goldocker-farbene Prismen, Schmp. 163—165°	$C_{19}H_{13}O_5N_3$ (363,3) Ber. C 62,81 H 3,60 N 11,57 Gef. » 62,72 » 3,72 » 11,35
3		m-Nitrophenyl-	85	x 175 Py. + A. (5:3), hellgelbe Nadeln, Schmp. 222—223°	$C_{21}H_{14}O_6N_4$ (418,3) Ber. C 60,29 H 3,37 N 13,39 Gef. » 60,12 » 3,41 » 13,43
4		3,4-Methylendioxyphenyl	70	x Py. + A. (1:1), hellgelbe, hauchdünne Nadeln, Schmp. 154—156°	$C_{22}H_{15}O_6N_3$ (417,4) Ber. C 63,30 H 3,62 N 10,07 Gef. » 63,52 » 4,00 » 10,04
5	m-Nitrophenyl-	m-Nitrophenyl-	88	x Py. + W., gekrümmte, gelbe Prismen, Schmp. 224—225°	$C_{21}H_{14}O_6N_4$ (418,3) Ber. C 60,29 H 3,37 Gef. » 60,27 » 3,42

Als Beispiel einer Spaltung diene die des Kondensationsproduktes Nr. 3. 100 mg davon in 8 ccm Alkohol + 2 ccm Eisessig werden mit konz. HBr versetzt. Nach Abfiltrieren vom p,o'-Dinitro-desoxybenzoin (Schmp. 131—132°) wird die Mutterlauge mit p-Nitrophenylhydrazin in Eisessig versetzt. Es kristallisieren gelbrote Blättchen des p-Nitrophenylhydrazons vom m-Nitrobenzaldehyd aus, Schmp. 245—247°, Mischschmp. 244—247°.

Tab. 6. Darstellung und Eigenschaften der Desoxybenzoine $R_1—CH_2—CO—R$

Allgemeines. 0,5 g Vinylpyridiniumsalz (in den Fällen Nr. 3, 5, 8—11, 13—28) oder Acetyl- (in den Fällen Nr. 1, 2, 4, 7 und 12) oder Benzoyl- (in den Fällen Nr. 2 und 6) -Derivat des betr. Pyridinium-äthanols (die in der vorausgegangenen Arbeit näher beschriebenen, andersartigen Substanzen aus den beiden letzgenannten Verbindungstypen entstehen nur dann, wenn man mit Piperidin allein erhitzt) werden in 5 ccm Pyridin + 2 ccm Wasser + 1 ccm Piperidin 1 Stunde auf 80° erwärmt oder einige Minuten gekocht (tiefrote Farbe). Die Lösung wird i. V. eingeengt, mit Eisessig oder statt dessen mit 5 ccm Alkohol aufgenommen, dem man danach 0,3 ccm konz. Bromwasserstoffsäure zusetzt. Wasser fällt dann das entsprechende Desoxybenzoin aus, das abgesaugt, in wenig Aceton mit Tierkohle gereinigt und mit Wasser gefällt wird. — Desoxybenzoine entstehen auch quantitativ aus den Enaminen (Tab. 4) mit selbst schwachen, wässerigen Säuren in der Kälte, sowie beim etwa 3-stündigen Kochen mit 50-proc. Alkoholen; schließlich auch aus den „Piperidinkörpern" in der dort (Tab. 3) angegebenen Weise.

Nr.	R	R_1	% Ausbeute	Umkrist. aus („x"), Kristallform, Schmp., Verlust	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1	Phenyl-	Phenyl-	58	x Aceton + W., hellgelbe, feine Nadeln, Schmp. 53—54°	
2	Phenyl-	o-Chlorphenyl-	69*) 100**)	x Aceton + W., cremefarbige Prismen, Schmp. 67—68,5° [15])	$C_{14}H_{11}OCl$ (230,7) Ber. C 72,88 H 4,81 Gef. » 72,33 » 4,88
3	Phenyl-	o-Nitrophenyl-	100	x Aceton + W., farblose Oktaeder, Schmp. 75—77° [16])	$C_{14}H_{11}O_3N$ (241,2) Ber. C 69,71 H 4,60 Gef. » 69,47 » 4,80
4	m-Chlorphenyl-	o-Chlorphenyl-	100	x Aceton + W., dünne, cremefarbige Blättchen, Schmp. 69 bis 70,5° [17])	$C_{14}H_{10}OCl_2$ (265,1) Ber. C 63,42 H 3,80 Gef. » 63,14 » 3,95
5	m-Chlorphenyl-	α-Furyl-	98	x Aceton + W., 4-seitige Tafeln, Schmp. 48—49°	$C_{12}H_9O_2Cl$ (220,6) Ber. C 65,33 H 4,11 Gef. » 65,17 » 4,23
6	m-Chlorphenyl-	m-Nitrophenyl-	92	x Aceton + W., lange, zugespitzte Prismen, Schmp. 89—90°	$C_{14}H_{10}O_3NCl$ (275,7) Ber. C 60,99 H 3,65 Gef. » 60,50 » 3,69

7	p-Chlorphenyl-	o-Chlorphenyl-	89	x Aceton + W., zugespitzte Prismen, Schmp. 106—107°[15]	$C_{14}H_{10}OCl_2$ (265,1) Ber. C 63,42 H 3,80 Gef. » 63,34 » 4,18
8		α-Furyl-	45	x Aceton + W., dünne, 4-seitige Täfelchen, Schmp. 88—89°	$C_{12}H_9O_2Cl$ (220,6) Ber. C 65,33 H 4,11 Gef. » 64,89 » 4,33
9		m-Nitrophenyl-	66	x Aceton + W., kleine verwachsene Blättchen, Schmp. 110—111°	$C_{14}H_{10}O_3NCl$ (275,7) Ber. C 60,99 H 3,65 Gef. » 61,09 » 3,73
10	3,4-Dichlorphenyl-	o-Chlorphenyl-	98	x Aceton + W., rhombische Prismen, Schmp. 94—95°	$C_{14}H_9OCl_3$ (299,6) Ber. C 56,12 H 3,03 Gef. » 55,95 » 2,76
11		α-Furyl-	62	x Aceton + W., Blättchen, Schmp. 65—66°	$C_{12}H_8O_2Cl_2$ (255,1) Ber. C 56,50 H 3,16 Gef. » 56,75 » 3,28
12		m-Nitrophenyl-	74	x Aceton + W., kleine Prismen, Schmp. 126—127°	$C_{14}H_9O_3NCl_2$ (310,1) Ber. C 54,22 H 2,92 Gef. » 54,04 » 2,90
13	m-Nitrophenyl-	o-Chlorphenyl-	100	x Aceton + W., lange, schmale Täfelchen, Schmp. 125—127°	$C_{14}H_{10}O_3NCl$ (275,7) Ber. C 60,99 H 3,65 Gef. » 61,11 » 3,84
14		m-Nitrophenyl-	79	x Aceton + W., dünne, cremefarbige Nadeln, Schmp. 115—117°	$C_{14}H_{10}O_5N_2$ (286,2) Ber. C 58,75 H 3,52 N 9,79 Gef. » 58,67 » 3,57 » 9,64

*) Aus dem Acetyl-deriyat.
**) Aus dem Benzoyl-derivat.
[15]) Jenkins u. Richardson, J. Amer. chem. Soc. **55**, 1618 (1933); Schmp. 70,5°.
[16]) List, Chem. Ber. **26**, 2452 (1893); Schmp. 73—74°.
[17]) Jenkins, J. Amer. chem. Soc. **55**, 2896 (1933); Schmp. 71° (Korr.).

Fortsetzung von Tab. 6

Nr.	R	R_1	% Ausbeute	Umkrist. aus („x"), Kristallform, Schmp., Verlust	Formel, Mol.-Gew., Analyse
15	p-Nitrophenyl-	Phenyl-	86	x Aceton + W., ockerfarbene Blättchen, Schmp. 156—157,5°	$C_{14}H_{11}O_3N$ (241,2) Ber. C 69,71 H 4,60 N 5,81 Gef. » 69,58 » 4,59 » 6,03
16		o-Chlorphenyl-	100	x Aceton + W., farblose, schimmernde Blättchen, Schmp. 128 bis 129°	$C_{14}H_{10}O_3NCl$ (275,7) Ber. C 60,99 H 3,65 N 5,08 Gef. » 60,99 » 3,92 » 4,90
17		m-Chlorphenyl-	93	x Aceton + W., derbe, hellbraune Prismen, Schmp. 89—90°	$C_{14}H_{10}O_3NCl$ (275,7) Ber. C 60,99 H 3,65 Gef. » 60,93 » 3,82
18		p-Chlorphenyl-	68	x Aceton + W., cremefarbige Prismen und schmale Blättchen, Schmp. 113—115°	$C_{14}H_{10}O_3NCl$ (275,7) Ber. C 60,99 H 3,65 Gef. » 61,02 » 3,85
19		α-Furyl-	93	x Aceton + W., dünne Blättchen, Schmp. 158—159°	$C_{12}H_9O_4N$ (231,2) Ber. C 62,34 H 3,92 Gef. » 62,42 » 3,88
20		o-Nitrophenyl	82	x Aceton + W., schimmernde Blättchen, Schmp. 132—133°	$C_{14}H_{10}O_5N_2$ (286,2) Ber. C 58,75 H 3,52 N 9,79 Gef. » 58,95 » 3,64 » 9,75
21		m-Nitrophenyl-	93	x Aceton + W., blaßgelbe, gebogene Nadeln, Schmp. 133 bis 135° [18])	$C_{14}H_{10}O_5N_2$ (286,2) Ber. C 58,75 H 3,52 Gef. » 58,96 » 3,86

22	p-Nitrophenyl	p-Nitrophenyl	93	x Aceton + W., rhombische, geriffelte Tafeln, Schmp. 133—134°	$C_{14}H_{10}O_5N_2$ (286,2) Ber. C 58,75 H 3,52 Gef. » 58,88 » 3,56
23		p-Acetaminophenyl-	56	x Aceton + W., goldockerfarbene Prismen, Schmp. 174° (vorher sinternd)	$C_{16}H_{14}O_4N_2$ (298,3) Ber. C 64,42 H 4,73 Gef. » 64,24 » 4,75
24		3,4-Methylendioxyphenyl	94	x Aceton + W., gelbe, glänzende, verwachsene Blättchen, Schmp. 147—148°	$C_{15}H_{11}O_5N$ (285,2) Ber. C 63,16 H 3,89 Gef. » 63,04 » 3,96
		Ketone ähnlichen Baues (IXa und IXb)			
25	p-Nitrophenyl-	C_6H_5-CH=CH-	95	x Aceton + W., kleine, orange Blättchen, Schmp. 132—133°, vorher sinternd	Cinnamyl-p-nitro-phenylketon $C_{16}H_{13}O_3N$ (267,3) Ber. C 71,89 H 4,90 Gef. » 71,78 » 4,86
26	C_6H_5-CH=CH-	Phenyl-	70	x Aceton + W., kleine Prismen und dünne Blättchen, Schmp. 68—70° [19]	Benzyl-β-styryl-keton $C_{16}H_{14}O$ (222,3) Ber. C 86,44 H 6,34 Gef. » 86,21 » 6,30
27	C_6H_5-CH=CH-	o-Chlorphenyl-	62	x Aceton + W., spindelförmige Prismen, Schmp. 98—99°	o-Chlorbenzyl-β-styrylketon $C_{16}H_{13}OCl$ (256,7) Ber. C 74,86 H 5,10 Gef. » 74,41 » 5,17
28	C_6H_5-CH=CH-	p-Methoxyphenyl-	45	x Aceton + W., dünne, glänzende Blättchen, Schmp. 79—80°	p-Methoxybenzyl-β-styrylketon $C_{17}H_{16}O_2$ (252,3) Ber. C 80,92 H 6,39 Gef. » 80,72 » 6,28

[18]) Harrison u. Wood, Journ. chem Soc. London **1926**, 581 u. 1198; Schmp. 134°.

[19]) P. L. Southwick et al, Journ. Amer. chem. Soc. **72**, 1604—1607 (1950); Schmp. 73°.

Enamin Nr. 2 (Tab. 4) + *Nitrosodimethylanilin*

0,28 g Enamin und 0,3 g p-Nitrosodimethylanilin (2-facher Überschuß) werden in 5 ccm Pyridin und 0,2 ccm Piperidin 5 Stunden bei 100° erwärmt. Die Lösung wird i. V. eingeengt und mit Alkohol aufgenommen. Nach 24 Stunden kristallisieren bei 20° rotbraune Prismen. Ausbeute 0,25 g, etwa 60% d. Th. Aus Alkohol erhält man Drusen kleiner, braunroter Blättchen, die bei 60° 1,3% Verlust zeigen und nichts wiederaufnehmen. Schmp. 148—151°.

$C_{22}H_{19}O_4N_5$ (417,4)	Ber. C 63,30	H 4,58	N 16,78
	Gef. » 63,37	» 4,70	» 16,38

Spaltung zum p,o'-Dinitrobenzil

0,2 g in 2 ccm Alkohol kocht man $^1/_2$ Stunde mit 3 ccm 5n-Schwefelsäure. Man erhält in theor. Ausbeute das Benzil; fahlgelbe Blättchen aus Aceton mit Wasser vom Schmp. 133—134°, Mischschmp. mit p,o'-Dinitro-desoxybenzoin: 106—107°.

$C_{14}H_8O_6N_2$ (300,2)	Ber. C 56,01	H 2,68	N 9,30
	Gef. » 56,26	» 2,85	» 9,30

Belichtungsversuche an Enaminen

3-(4'-Nitrophenyl)-cinnolin-1-oxyd (X?) *aus dem Enamin Nr. 2* (Tab. 4)

0,2 g Enamin werden in 100 ccm Alkohol in einem 50 cm langen Reagensglas einige Stunden dem Sonnenlicht ausgesetzt. Es scheiden sich dabei 120 mg, 58% d. Th., an feinst verfilzten, gelben Nadeln aus, so daß der Gefäß-inhalt eine steife Gallerte wird; die Mutterlauge liefert nach Einengen und erneutem Belichten noch 0,26 g, Gesamtausbeute 75% d. Th. Aus 400 Tln. Dioxan/Alkohol (1:1) erhält man gelbe, gekrümmte Nadeln vom Schmp. 267—268°; Verlust bei 100° 1,2%, Wiederaufnahme 1,2%.

$C_{14}H_9O_3N_3$ (267,2)	Ber. C 62,93	H 3,40	N 15,72
	Gef. » 62,65	» 3,50	» 15,53

Weitere Belichtungsversuche

1. 0,2 g Enamin Nr. 3 (Tab. 4) in 50 ccm Alkohol werden 2 Tage (Sommer) im Freien dem Tageslicht ausgesetzt. Aus der danach gelben Lösung gewinnt man 0,14 g p,m'-Dinitro-desoxybenzoin vom Schmp. 132°, Mischschmp. 132°.

$C_{14}H_{10}O_5N_2$ (286,2) Ber. N 9,78 Gef. N 9,86

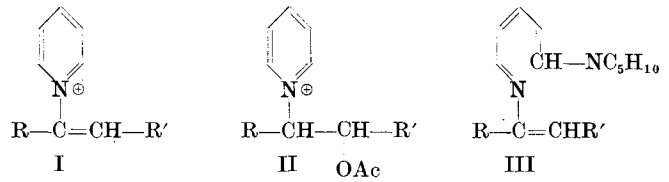
2. 0,5 g Acetylderivat des Pyridiniumäthanols aus p-Chlorbenzyl-pyridiniumbromid + o-Chlorbenzaldehyd erhitzt man auf dem Wasserbade 1 Stunde mit 5 ccm Pyridin + 2 ccm Wasser + 1 ccm Piperidin (Überführung ins Enamin, das hier nicht isoliert werden konnte). Wasser fällt ein Harz, das in Alkohol 2 Tage dem diffusen Tageslicht ausgesetzt wird; man gewinnt danach fahlgelbe Nadeln (aus Dioxan) vom Schmp. 103—104°, Mischschmp. mit p,o'-Dichlor-desoxybenzoin (s. Tab. 6, Nr. 7) 104—105°.

$C_{14}H_{10}OCl_2$ (265,1)	Ber. C 63,42	H 3,80	
	Gef. » 63,18	» 4,30	

Eine Synthese von α-Aminoalkoholen aus O-Acyl-pyridinium-äthanolen*)

Von *Fritz Kröhnke* und *Isolde Vogt*

Eine neue Synthese von α-Aminoalkoholen hängt mit der soeben mitgeteilten[1]) von Desoxybenzoinen genetisch eng zusammen. Sie geht aber nicht von den Vinylpyridiniumsalzen (I) aus, sondern von deren Vorprodukten, den O-Acylpyridiniumäthanolen (II).



(In I, II und III sind R und R_1 substituierte Phenylreste)

Behandelt man diese Salze in heißem Alkohol mit Piperidin, so wird Ac—OH abgespalten, II geht also in I über, und es resultieren weiterhin die Monopiperidide III, die unter denselben Bedingungen aus den Vinyl-pyridiniumsalzen direkt entstehen. Dagegen führt die Einwirkung von Pyridin (statt Alkohol) + Piperidin unter weitergehender Spaltung zu den Enaminen, die mit Säuren die Desoxybenzoine ergeben[1]).

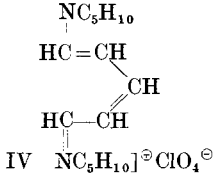
Aber auch hier bewirkt eine kleine Änderung der Versuchsbedingungen einen anderen Verlauf. Kocht man nämlich das O-Acyl-pyridiniumäthanol (II) ohne Alkohol-Zusatz mit Piperidin allein, so ist dessen erster Angriffspunkt der Pyridinium-Kern, dessen 5 C-Atome dann ebenso glatt abgespalten werden, wie es unter gleichen Bedingungen mit den Vinyl-pyridiniumsalzen geschieht, wobei die Isolierung des Enol-glutaconaldehyds wieder als Dipiperidid-monoperchlorat (IV) erfolgt. Im anderen Spaltstück (V) bleibt die Acyl-Gruppe erhalten; sie wird nicht mehr als Essigsäure abgespalten. Vielleicht wird sie durch Bildung einer H-Brücke oder in anderer Weise geschützt.

In diesen O-Acyl-α-aminoalkoholen läßt sich natürlich auch die Amino-Gruppe acylieren. Vor allem aber verseift heiße 5n-Schwefelsäure wie erwartet zu den α-Aminoalkoholen (VI) selbst.

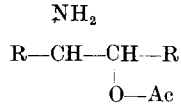
*) Zugleich XII. Mitteil. über „Synthesen von Pyridinium-äthanolen"; XI. Mitteil.: Chem. Ber. **86**, 1504 (1953).

[1]) Liebigs Ann. Chem. **588**, 146 (1954).

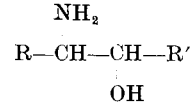
Die Ausbeuten daran wie auch an den Vorprodukten sind so gut, daß die Reaktionsfolge zur Darstellung von α-Amino-alkoholen des Typus VI empfohlen werden kann.



IV

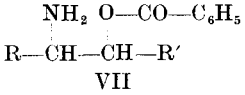


V

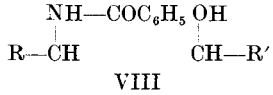


VI

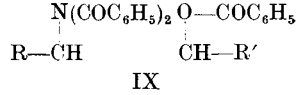
Behandelt man die Benzoyl-Derivate der gleichen Pyridiniumäthanole (II, Ac = —CO · C_6H_5) mit kochendem Piperidin, so besteht auch hier das erste Geschehen in der Abspaltung des Pyridinium-Stickstoffs als Amino-Gruppe (zu VII, dessen Formel also V entspricht). Außerdem aber findet offenbar eine Benzoyl-Wanderung vom Sauerstoff zum Stickstoff statt, denn das Reaktionsprodukt wird durch $^1/_2$-stündiges Kochen mit 5n-Schwefelsäure-Alkohol nicht verseift, auch wirkt salpetrige Säure nicht ein.



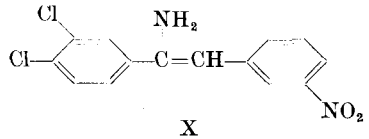
VII



VIII



IX



X

Das α-Benzoyl-aminoäthanol VIII nimmt bei energischerer Benzoylierung bei 20° zunächst einen weiteren, bei 85° einen dritten Benzoyl-Rest auf zum Tribenzoyl-Derivat IX, dessen Verseifung uns ebenfalls nicht gelungen ist. — Zu bemerken ist noch, daß die Behandlung des Benzoyl-Derivates II mit R = 3,4-Dichlorphenyl- und R′ = 3′-Nitrophenyl mit heißem Piperidin in diesem bisher einzigen Fall zum Enamin (X) führte; hier wanderte die O-Benzoyl-Gruppe nicht an den Amino-Stickstoff, sondern wurde als Benzoesäure abgespalten. Die beiden Wege, zu Enaminen und zu α-Aminoalkoholen, verlaufen also nahe beieinander und überschneiden sich gelegentlich.

Beschreibung der Versuche

Aufspaltung des Pyridiniumringes in den Acetyl-pyridiniumäthanolen der Tab. 1

0,5 g Acetylderivat werden in 4 ccm Piperidin 2—3 Min. gekocht und nach dem Abkühlen vorsichtig mit Wasser versetzt; bei 0° kristallisieren, oft erst nach Stunden, die O-Acetyl-α-aminoalkohole (V) aus.

1. Aus dem Acetyl-pyridiniumäthanol Nr. 1 der Tab. 1 erhält man 0,3 g, 88% d. Th. an farblosen Prismen; aus Aceton/Tierkohle fällt Wasser schiefe, vierseitige Tafeln vom Schmp. 155—156°, die beim Trocknen bei 60° 8% verlieren.

(o'-Chlorphenyl)-2-phenyl-2-amino-acetyläthanol-(1)

$C_{16}H_{16}O_2NCl$ (289,7)	Ber.	C 66,33	H 5,56	N 4,83
	Gef.	» 66,55	» 5,54	» 4,60

2. Ebenso gibt Nr. 2 der Tab. 1 langsam 0,35 g, 100% d. Th., Kristalle, die aus Aceton/Tierkohle mit Wasser cremefarbene Prismen vom Schmp. 199—200° bilden.

$C_{16}H_{15}O_2NCl_2$ (324,2)	Ber.	C 59,27	H 4,66	N 4,32	$OC \cdot CH_3$ 12,3
	Gef.	» 59,45	» 4,88	» 4,08	» 12,4

Die i. V. eingeengte Mutterlauge wird mit etwas Alkohol und einigen Tropfen konz. HBr versetzt. Mit n-Perchlorsäure kommen bei 0° schöne Blättchen, die aus Wasser umkristallisiert werden: leuchtend gelbe Blättchen von intensiv gelber Lumineszenz im Quarzlicht, Schmp. 78—79°. Verlust beim Trocknen bei 60° 5,1%; Wiederaufnahme 5,1%.

$C_{15}H_{25}O_4N_2Cl + H_2O$ (350,8)	Ber.	C 51,35	H 7,75	N 7,98
	Gef.	» 51,21	» 7,32	» 7,75

Der Mischschmp. mit dem zweiten Spaltprodukt der Enaminspaltung lag bei 78—79°.

3. Desgleichen erhält man mit Nr. 3 96% an cremefarbenen Prismen (aus Aceton/Tierkohle + Wasser) vom Schmp. 200—201°, die beim Trocknen i. V. bei 60° 14,3% verlieren und dann nichts wieder aufnehmen.

$C_{16}H_{14}O_4N_2Cl_2$ (369,2)	Ber.	C 52,05	H 3,82	N 7,59
	Gef.	» 52,13	» 4,02	» 7,41

Wurde 1 g Bromid in 5 ccm Pyridin + 1,5 ccm Piperidin + 2 ccm Wasser kurze Zeit gekocht, so erhielt man in sehr guter Ausbeute orangebraune Prismen des Enamins (X) vom Schmp. 128—129°.

$C_{14}H_{10}O_2N_2Cl_2$ (309,1)	Ber.	C 54,40	H 3,26	N 9,06
	Gef.	» 54,55	» 3,52	» 9,01

Die Behandlung des Enamins X mit Säuren führte, wie erwartet, zum 3,4-Dichlor-3'-nitrodesoxybenzoin vom Schmp. 126—127°.

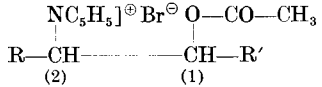
Diacetyl-Derivat des α-Aminoalkohols aus Nr. 2 der Tab. 1

0,12 g O-Acetyl-α-aminoalkohol werden in 2 ccm Essigsäureanhydrid und 2 ccm Pyridin 30 Min. gekocht; die Lösung wird i. V. eingeengt und nach Aufnehmen in Alkohol mit Tierkohle filtriert; nach Wasserzugabe kristallisieren kleine, verwachsene, farblose Blättchen, 75 mg, 46% d. Th. Verlust bei 60° 8,5%, keine Wiederaufnahme; Schmp. 160—161°.

$C_{18}H_{17}O_3NCl_2$ (366,2)	Ber.	C 59,03	H 4,67
	Gef.	» 59,08	» 4,68

Die Verseifung der drei O-Acetyl-Derivate zu den α-Aminoalkoholen (VI) erfolgte durch 1—2-stündiges Kochen mit 8 Raum-Tln. Alkohol und 10 Tln. 5n-Schwefelsäure. Man neutralisierte dann mit 2n-Sodalösung und filtrierte. Die

Tab. 1. Acetylderivate der „Pyridinium-äthanole"



Darstellung. 1 g Pyridiniumäthanol wird in 3 ccm Essigsäureanhydrid und 1 ccm Pyridin wie in der Tab. angegeben, erhitzt. Man dampft i. V. zur Trockne ein, nimmt mit Alkohol auf, filtriert mit Tierkohle und fällt mit Äther.

Nr.	R	R′	Darstellung, Ausbeute, Kristallform, Schmp.	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1	Phenyl-	2′-Chlorphenyl-	Ausbeute 86% nach $^1/_2$-stündigem Kochen; aus A. kleine Prismen v. Schmp. 235—236°	$(C_{21}H_{19}O_2NCl)Br$ (432,7) Ber. C 58,29 H 4,42 N 3,23 Gef. » 58,64 » 4,48 » 3,06
2	4-Chlorphenyl-	2′-Chlorphenyl-	Ausbeute quant. nach $2^1/_2$-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad; aus wenig W. rautenförmige Tafeln v. Schmp. 237°, vorher sinternd	$(C_{21}H_{18}O_2NCl_2)Br$ (467,2) Ber. C 53,98 H 3,88 Gef. » 53,98 » 4,05
3	3,4-Dichlorphenyl-	3′-Nitrophenyl-	Ausbeute 91% nach $2^1/_2$-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad; aus 45 W. kleine Prismen v. Schmp. 253—254°	$(C_{21}H_{17}O_4N_2Cl_2)Br$ (512,2) Ber. C 49,24 H 3,34 N 5,46 Gef. » 49,43 » 3,60 » 5,78

mit 2n-Natronlauge versetzte Mutterlauge ließ bei 0° den α-Aminoalkohol auskristallisieren.

1. 1-(o'-Chlorphenyl)-2-phenyl-2-amino-äthanol-(1); Ausbeute 72% d. Th.; aus 50-proc. Alkohol lange, stumpfe Prismen vom Schmp. 157—158°.

$C_{14}H_{14}ONCl$ (247,7)	Ber.	C 67,88	H 5,69	N 5,65
	Gef.	» 67,91	» 5,64	» 5,25

2. 1-(o'-Chlorphenyl)-2-(p-chlorphenyl)-2-amino-äthanol-(1); Ausbeute quantitativ; aus Alkohol Prismen vom Schmp. 153°.

$C_{14}H_{13}ONCl_2$ (282,1)	Ber.	C 59,60	H 4,65
	Gef.	» 59,75	» 4,80

3. 1-(m'-Nitrophenyl)-2-(m,p-dichlorphenyl)-2-amino-äthanol-(1); Ausbeute 58% d. Th.; aus Aceton + Wasser 4-seitige Tafeln vom Schmp. 170—171°.

$C_{14}H_{12}O_3N_2Cl_2$ (327,1)	Ber. N 8,56	Gef. N 8,63

N-Dibenzoyl-Derivat eines α-Aminoalkohols

$$Cl(p)C_6H_4 \cdot \underset{\displaystyle CHOH \cdot C_6H_4 \cdot NO_2(m)}{\overset{\displaystyle CH \cdot N(COC_6H_5)_2}{|}}$$

0,2 g Pyridiniumäthanol aus p-Chlorbenzyl-pyridiniumbromid + m-Nitrobenzaldehyd, in 2 ccm Pyridin gelöst, versetzt man bei 0° mit 1 ccm Benzoylchlorid. Nach 20-stündigem Stehen bei 20° scheidet viel Wasser ein Öl ab, das bei 0° langsam kristallisiert: 0,16 g, 60% d. Th. Aus viel Alkohol kommen farblose, glänzende Prismen vom Schmp. 195—196°.

$C_{28}H_{21}O_5N_2Cl$ (500,9)	Ber.	C 67,13	H 4,22	N 5,59
	Gef.	» 66,96	» 4,08	» 5,43

Nach $^1/_2$-stündigem Kochen mit 5n-Schwefelsäure/Alkohol tritt keine Verseifung ein.

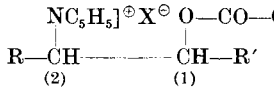
N,O-Tribenzoyl-Derivat des gleichen α-Aminoalkohols. Der Ansatz wie oben wird $1^1/_2$ Stunden bei 85° gehalten, das mit Wasser gefällte Öl kristallisiert aus wenig Alkohol: 0,2 g, 66% d. Th. Aus Alkohol kommen schmale, 4-seitige Täfelchen vom Schmp. 205—206°.

$C_{35}H_{25}O_6N_2Cl$ (605,0)	Ber.	C 69,48	H 4,16	N 4,63
	Gef.	» 69,34	» 4,33	» 4,78

N,O-Tribenzoyl-Derivat eines weiteren α-Aminoalkohols. 0,45 g des Pyridiniumäthanols aus p-Chlorbenzyl-pyridiniumbromid + o-Nitrobenzaldehyd in 3 ccm getrocknetem Pyridin + 2 ccm Benzoylchlorid (tropfenweise bei 0° hinzugeben) erwärmt man $1^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbad. Wasser fällt dann ein Öl, das aus Methanol kristallisiert: 0,55 g, 90% d. Th. — Aus 250 Tln. Alkohol kommen 4-seitige Tafeln und Polyeder vom Schmp. 224—225°.

$C_{35}H_{25}O_6N_2Cl$ (605,0)	Ber.	C 69,48	H 4,16	N 4,63
	Gef.	» 69,77	» 4,36	» 4,33

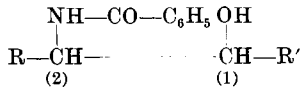
Tab. 2. Benzoylperchlorate(-bromide) der Pyridiniumäthanole



Darstellung. 1 g Äthanol wird in 5 ccm Benzoylchlorid 1—4 Stunden auf 160—190° erhitzt, die Substanz muß danach völlig gelöst sein. Erfolgt nach dem Abkühlen keine Kristallisation, so fällt man mit Äther ein Harz, das von der Mutterlauge dekantiert und mit Aceton digeriert wird. Man nimmt dann mit Alkohol oder Methanol auf, klärt mit Tierkohle, gibt wenig konz. Bromwasserstoffsäure hinzu und versetzt mit Äther. Bei 0° kristallisiert das Benzoylderivat aus, das nochmals aus Alkohol oder Methanol umkristallisiert wird. Aus den Bromiden, die infolge uneinheitlichen Gehalts an Hydratwasser häufig unbefriedigende Analysenzahlen geben, wurden (außer bei Nr. 5) die Perchlorate gewonnen.

Nr.	R	R′	Darstellung, Ausbeute an Bromid % d. Th.	Kristallform, Schmp., Verlust	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1	Phenyl-	2′-Chlor-phenyl-	2 Stdn. 190° 74%	aus 80 Tln. Alkohol + 10 Tln. Dioxan farbl., kurze Prismen v. Schmp. 248°, vorher sinternd, kein Verl. bei 80°	$[C_{26}H_{21}O_3]ClO_4$ (514,3) Ber. C 60,71 H 4,12 N 2,72 Gef. » 60,67 » 4,28 » 2,76
2		2′Chlor-phenyl-	4 Stdn. 155—160° 60%	aus 60 Tln. Alkohol farblose, sechsseitige Blättchen v. Schmp. 205 bis 206°, kein Verlust bei 80°	$[C_{26}H_{20}O_2NCl_2]ClO_4$ (548,8) Ber. C 56,90 H 3,67 N 2,55 Gef. » 56,71 » 3,70 » 2,56
3	4-Chlor-phenyl-	2′-Nitro-phenyl-	3 Stdn. 190° 73%	aus 80 Tln. Alkohol farblose Prismen v. Schmp. 204—205°. Kein Verlust bei 80°	$[C_{26}H_{20}O_4N_2Cl]ClO_4$ (559,3) Ber. C 55,83 H 3,60 N 5,01 Gef. » 55,97 » 4,18 » 4,61
4		3′-Nitro-phenyl-	1 Std. 190° 77%	aus 50 Tln. Alkohol + 25 Tln. Dioxan farblose, kleine, schmale Prismen v. Schmp. 211—212°. Kein Verlust bei 80°	$[C_{26}H_{20}O_4N_2Cl]ClO_4$ (559,3) Ber. C 55,83 H 3,60 N 5,01 Gef. » 55,46 » 3,71 » 5,41
5	3,4-Dichlor-phenyl-	3′-Nitro-phenyl-	1 Std. 160° 94%	aus 30 Tln. Alkohol/Methanol (= 1:4) cremefarbene, vierseitige Tafeln v. Schmp. 192—193° (getr.). Verlust bei 60° 7,5%, Wiederaufnahme 6,0%, ber. für 2 H_2O 5,9%	$[C_{26}H_{19}O_4N_2Cl_2]Br + 2\,H_2O$ (610,3) Ber. C 51,17 H 3,79 N 4,59 Gef. » 51,11 » 4,07 » 4,76 (nach Wiederaufnahme!)

Tab. 3. N-Benzoyl-α-aminoalkohole



Darstellung. 0,3 g O-Benzoyl-pyridiniumäthanol werden in 3 ccm Piperidin etwa 3 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen gibt man Wasser hinzu, bis Trübung auftritt, und fördert die Kristallisation durch Reiben. Aus Methanol (+ Tierkohle) und Wasser wird umgefällt. Alle Substanzen zeigen beim Trocknen bei 60° keinen Gewichtsverlust.

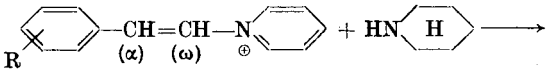
Nr.	R	R′	Formel, Mol.-Gew., Analyse	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1	Phenyl-	o′-Chlorphenyl-	Ausbeute quant.; aus Methanol + Wasser: Prismen v. Schmp. 165—166°	$C_{21}H_{18}O_2NCl$ (351,8) Ber. C 71,69 H 5,15 N 3,98 Gef. » 71,72 » 5,20 » 3,78
2	p-Chlorphenyl-	o′-Chlorphenyl-	Ausbeute quant.; aus Methanol + Tierkohle + Wasser: beiderseits zugespitzte Prismen, Schmp. 153—154,5°	$C_{21}H_{17}O_2NCl_2$ (386,2) Ber. C 65,31 H 4,43 N 3,62 Gef. » 65,15 » 4,53 » 3,44
3		o′-Nitrophenyl-	Ausbeute 50% d. Th.; aus Methanol + Tierkohle + Wasser: farblose Blättchen, Schmp. 204—205°	$C_{21}H_{17}O_4N_2Cl$ (396,8) Ber. C 63,56 H 4,31 N 7,06 Gef. » 63,75 » 4,22 » 6,94
4		m′-Nitrophenyl-	Ausbeute quant.; aus Methanol + Tierkohle + Wasser: fahlgelbe Prismen, Schmp. 215 bis 216,5°	$C_{21}H_{17}O_4N_2Cl$ (396,8) Ber. C 63,56 H 4,31 N 7,06 Gef. » 63,57 » 4,38 » 6,91

Bemerkungen: Die in alkohol. Salzsäure gelösten Substanzen entwickelten mit Natriumnitrit-Lösung bei 0° keinen Stickstoff, sondern blieben unverändert. — Nach 1-stündigem Kochen mit 5n-Schwefelsäure/Alkohol wird der Ausgangsstoff zurückerhalten. — Wurde das O-Benzoyl-Derivat des Pyridiniumäthanols aus 3,4-Dichlorbenzylpyridiniumbromid + m-Nitrobenzaldehyd mit 10 Raumteilen Piperidin einige Minuten gekocht, so fällte Wasser ein Harz, das schließlich kristallisierte: aus Aceton (Tierkohle!) mit Wasser kamen orangebraune Prismen des Enamins (X); Schmp. und Mischschmp. 128—130°.

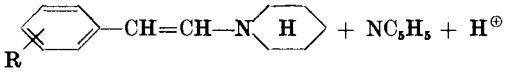
Synthese von N-Styrylpiperidinen*)

Von *Fritz Kröhnke* und *Isolde Vogt*

Die leichte Aufspaltbarkeit des Pyridinium-Ringes in unseren N-Vinyl-pyridiniumsalzen durch Piperidin[1]) hat Versuche veranlaßt, auch Styryl-pyridiniumsalze vom Typus I[2]) (worunter wir also solche N-Vinyl-pyridiniumsalze verstehen, deren ω- und α-C-Atom je durch H substituiert ist) mit heißem Piperidin zu behandeln. Diese Einwirkung verläuft überraschend. Es tritt keine Ringaufspaltung ein, sondern das Resultat ist eine glatte N-Alkylierung des Piperidins durch das Pyridiniumsalz.



I



II

Die so quantitativ entstehenden, bisher nicht bekannten N-Styrylpiperidine (II) sind als freie Basen und als Salze etwas empfindlich; nur das p-Nitro-styrylpiperidin ist unbegrenzt haltbar. Es ist leuchtend rot, während die p-Chlorverbindung nur fahlgelb ist.

Das Auftreten von N-Styrylpiperidinen als Zwischenprodukte hatten wir früher[3]) angenommen zur Erklärung der von uns aufgefundenen „Hydraminspaltung II. Art.". Bei ihr wird z. B. 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol-(1) (III) durch starke Phosphorsäure bei 100° nicht, wie man nach der „Hydraminspaltung I. Art" erwarten sollte, zu Acetophenon und Piperidin, sondern zu Phenylacetaldehyd und Piperidin gespalten:

$$\underset{\text{III}}{C_6H_5—CHOH—CH_2—NC_5H_{10}} \longrightarrow C_6H_5—CH=CH—NC_5H_{10} \longrightarrow C_6H_5—CH_2—CHO + HNC_5H_{10}$$

Wir hatten nämlich gefunden, daß die Dehydratisierung von III und ebenso die katalytische Hydrierung von Styryl-pyridiniumsalzen (I) zu Phenylacetaldehyd führt, was allein mit der Annahme von Styrylpiperidinen (II) als Zwischenprodukten vereinbar schien. In der Tat werden die nunmehr in Substanz isolierten N-Styrylpiperidine schon durch verd. Säuren in der Kälte leicht im erwarteten Sinne, also zu Piperidin und subst. Phenylacetaldehyden

*) VII. Mitteil. über N-Vinylpyridiniumsalze, VI. Mitteil. s. S. 26.

[1]) Liebigs Ann. Chem. **589**, 26 (1954).

[2]) F. Kröhnke, Joh. Wolff, G. Jentzsch, Chem. Ber. **84**, 399 (1951).

[3]) F. Kröhnke u. A. Schulze, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1154 (1943).

gespalten, wobei letztere, da sie zum Teil sehr empfindlich sind, quantitativ als Phenylhydrazone gewonnen wurden. Es gelingt aber bei vorsichtiger Arbeitsweise, Salze der Styrylpiperidine mit Mineralsäuren zu isolieren, so das 3,4-Dichlorstyryl-piperidin-hydrobromid. — Wie Piperidin reagiert auch Morpholin: Man erhält N-Styrylmorpholine.

Durch Erhitzen der Styryl-piperidine mit Eisessig/konz. Bromwasserstoffsäure wurden subst. Triphenylbenzole erhalten, so aus p-Nitrostyrylpiperidin das 1,3,5-Tri-(p-nitrophenyl)-benzol, in etwa 70-proc. Ausbeute.

Beschreibung der Versuche

p-Chlorstyryl-piperidin-hydroperchlorat

Man versetzt die Lösung der Base Nr. 2 in Alkohol vorsichtig mit n-Perchlorsäure: bei 0° kristallisieren Blättchen aus. Aus wenig Methanol erhält man 6-seitige, farblose Tafeln, die keinen Verlust bei 60° zeigen. Schmp. 148—150°.

$C_{13}H_{16}NCl \cdot HClO_4$ (322,2) Ber. C 48,46 H 5,31 N 4,34
Gef. » 48,23 » 5,46 » 4,38

p-Chlorstyrylpiperidin wird schon bei 20° etwa mit 2n-Salzsäure in p-Chlorphenylacetaldehyd und Piperidin gespalten, letzteres wurde als Hydrochlorid (Schmp. und Mischschmp. 239°), der Aldehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert, 66% d. Th. Aus viel Alkohol erhält man sattgelbe, winzige Prismen, die keinen Verlust bei 60° zeigen; Schmp. 140—141,5°, vorher schwach sinternd.

$C_{14}H_{11}O_4N_4Cl$ (334,7) Ber. C 50,24 H 3,31
Gef. » 50,67 » 3,17

3,4-Dichlorstyryl-piperidin-hydrobromid

Die Base wird mit 3—5n-Bromwasserstoffsäure versetzt; dabei wird die Substanz langsam harzig und kristallisiert schließlich in braunroten Blättchen aus, die beständig sind. Verlust bei 60° 15%, Schmp. 104—106°.

$C_{13}H_{15}NCl_2 \cdot HBr$ (337,1) Ber. C 46,32 N 4,78
Gef. » 46,22 » 5,03

p-Nitrophenylhydrazon des p-Nitrophenylacetaldehyds aus p-Nitrostyrylpiperidin

0,2 g Base werden in eine Lösung von 0,3 g p-Nitrophenylhydrazin in 8 ccm Eisessig eingetragen. Die tiefrote Lösung hellt nach kurzer Zeit auf. Es kristallisieren Prismen in einer Ausbeute von 0,28 g, 93% d. Th. Aus 15 Tln. Alkohol erhält man braunorange, kleine Prismen, die keinen Verlust bei 60° zeigen; Schmp. 145—146°, vorher sinternd.

$C_{14}H_{12}O_4N_4$ (300,3) Ber. C 55,99 H 4,03 N 18,66
Gef. » 56,02 » 4,43 » 18,40

1,3,5-Tris-(p-nitrophenyl)-benzol

0,1 g p-Nitrostyryl-piperidin werden in 2 ccm Eisessig und 1 ccm konz. Bromwasserstoffsäure gekocht. Nach 5 Min. erscheinen rotbraune Kristalle, die abfiltriert und mit Eisessig gewaschen werden; 0,05 g, fast 70% d. Th. Verlust bei 60° 7,3%, keine Wiederaufnahme; ber. für 2 H_2O 7,5%; Schmp. 290—300°.

$C_{24}H_{15}O_6N_3 + 2\,H_2O$ (477,4) Ber. C 60,38 H 4,01 N 8,80
Gef. » 60,44 » 3,56 » 8,89 (lufttr.)

Styryl-piperidine (-morpholine)

0,3 g subst. Styryl-pyridiniumbromid werden in 3 ccm Piperidin (Morpholin) etwa 3 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen der tiefroten Lösung gibt man wenig Wasser hinzu und fördert die Kristallisation durch Reiben. Bei 0° kristallisiert das Styryl-piperidin quantitativ aus und wird aus Alkohol (+ Tierkohle) und Wasser umgefällt.

R—CH=CH—R′

Nr.	R	R′	Kristallform, Verlust, Schmp.	Formel, Mol.-Gew., Analyse
1	Phenyl-	Piperidino-	aus Methanol (Tierkohle) dann aus A. (Tierkohle) vierseitige Blättchen, Schmp. 25—28°	Die Substanz war zu unbeständig, um die Analyse zu ermöglichen
2	p-Chlorphenyl-*)	Piperidino-	aus A. + W. glänzende, fahlgelbe, dünne Blättchen, Verl. 60° 19%, Schmp. getr. 72—73°	$C_{13}H_{16}NCl$ (221,7) Ber. C 70,42 H 7,27 N 6,31 Gef. » 70,44 » 7,16 » 6,22
3	3,4-Dichlorphenyl-	Piperidino-	aus A. ockerfarbige Blättchen, Verl. bei 20° 2%, Schmp. 40—43°	$C_{13}H_{15}NCl_2$ (256,2) Ber. C 60,94 H 5,90 N 5,46 Gef. » 60,71 » 5,67 » 5,25
4	m-Nitrophenyl-	Piperidino-	aus A. + W. rotorange, sechsseitige Tafeln, Verl. bei 20° 1,7%, W.A. keine, Schmp. getr. 33—34°	$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,3) Ber. C 67,24 H 6,94 N 12,06 Gef. » 67,49 » 6,93 » 11,89
5	p-Nitrophenyl-	Piperidino-	aus A. + W. zinnoberrote, vierseitige Blättchen, Schmp. 98—100°	$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,3) Ber. C 67,24 H 6,94 N 12,06 Gef. » 67,58 » 6,97 » 12,22
6	p-Chlorphenyl-	Morpholino-	aus Methanol (Tierkohle) fahlgelbe, kleine Prismen, Schmp. 98—100°	$C_{12}H_{14}ONCl$ (223,7) Ber. C 64,42 H 6,31 N 6,26 Gef. » 64,46 » 6,35 » 6,16
7	p-Nitrophenyl-	Morpholino-	aus viel Methanol flache, lange rotbraune Prismen, stark „elektrisch", Schmp. 113°	$C_{12}H_{14}O_3N_2$ (234,2) Ber. C 61,54 H 6,02 N 11,96 Gef. » 61,71 » 6,19 » 11,86

*) Durch Erhitzen mit Piperidin in viel Alkohol entsteht die Verbindung in geringerer Ausbeute.

Zur Bildung von Benzo-isoindolen

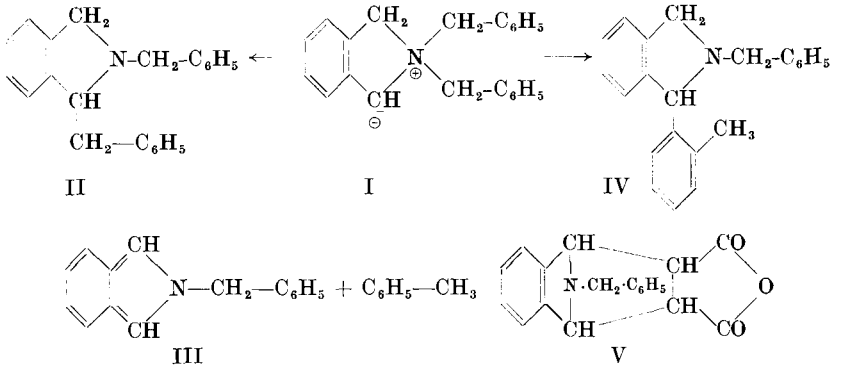
Von *Georg Wittig* und *Heinz Ludwig*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 19. 7. 1954)

(Mit 4 Figuren im Text)

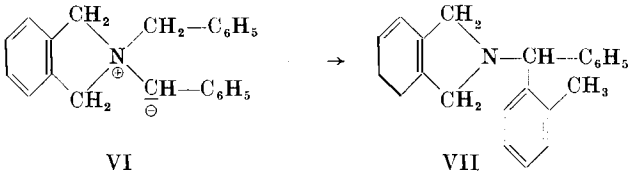
Anknüpfend an Untersuchungen über das Verhalten von N.N-Dimethyl- und N-Methyl-N-benzyl-isoindolinium-bromid[1]) gegenüber protonenabspaltenden Mitteln wurde zunächst zur Vervollständigung der Systematik N.N-Dibenzyl-isoindolinium-bromid analogen Bedingungen unterworfen. Seine ätherische Suspension setzte sich bei Zugabe von einem Mol Phenyllithium unter Aufsieden des Äthers vollständig zum Ylid I um, wie die Gelbfärbung der Lösung anzeigte. Bei der Aufarbeitung isolierte man in 18-proc. Ausbeute als Produkt der Stevens-Umlagerung das 1,2-Dibenzyl-isoindolin (II) über sein Brommethylat, das sich als identisch mit dem aus 1-Benzyl-2-methyl-isoindolin und Benzylbromid hergestellten Vergleichspräparat erwies:



Aus dem ätherischen Filtrat schied sich das gleichzeitig entstandene N-Benzyl-isoindol (III), dessen Lösung bei der Ehrlichschen Reaktion tintenblau gefärbt wurde, nach Zusatz von Maleinsäureanhydrid in Form seines Adduktes mit 12% der theoretischen Ausbeute ab. Da diese bei 152—152,5° schmelzende Verbindung auf die Ehrlichsche Probe nicht ansprach, ist ihr die Formel V zuzuerteilen.

[1]) G. Wittig u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **572**, 1 (1951); **584**, 1 (1953).

Schließlich ließ sich aus den Rückständen in 25-proc. Ausbeute ein tertiäres Amin $C_{22}H_{21}N$ vom Schmp. 70—70,5° herausarbeiten, das seinem Infrarotspektrum zufolge[2]) eine Methylgruppe enthielt und danach nur auf dem Wege der Sommelet-Umlagerung entstanden sein konnte. Ob es sich um das Amin IV handelt, was wahrscheinlich ist, oder ob sein Isomeres VII vorliegt, das aus der Umlagerung des Ylides VI hervorgegangen wäre, konnte nicht entschieden werden:



VI VII

Da die Isoindolbildung dem Benzolkern ein chinoides System aufzwingt, zielten unsere weiteren Bemühungen daraufhin, Benzo-isoindole herzustellen und nach Zusammenhängen zwischen ihrer Bildungstendenz und den zugehörigen Naphthochinonen zu suchen. Da das N.N-Dimethyl-isoindolinium-bromid besonders leicht bei seiner Anionisierung in das N-Methyl-isoindol[1]) übergeht, wurden in der Naphthalinreihe die entsprechenden Isoindoliniumsalze als Untersuchungsobjekte gewählt.

Zur Synthese vom 2,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindoliniumbromid ging man vom 2,3-Dimethyl-naphthalin aus, das mit Brom-succinimid in das 2,3-Bis-brommethyl-naphthalin und über dieses hinweg mit Dimethylamin in das Isoindoliniumsalz vom Schmp. 284—284,5° verwandelt wurde. Seine Reaktionen mit Phenyl-lithium in Äther wurden thermokonstant durchgeführt, wobei das entweichende Methan laufend gemessen wurde. Die mit der Gasentbindung äquivalent gehende Isoindolbildung ist in ihrem zeitlichen Ablauf aus Abb. 1 und in ihrem Gesamtergebnis aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich. Sie war stets mit einem völligen Verschwinden des Ausgangssalzes und mit einer Farbvertiefung von Hellgelb über Orange nach Braun verbunden. Ein Vergleich der Methanmengen, die jeweilig bei der Umsetzung von 11 mMol des Salzes mit 12 mMol Phenyl-lithium entwickelt wurden, zeigt, daß die Isoindolbildung zunächst mit fallender Temperatur zurückgeht, dann aber kräftig zunimmt.

Bei der Aufarbeitung der Ansätze isolierte man 1,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindolin (IX) in einer Rohausbeute bis zu 45% d. Th. Seine Konstitution wurde durch Analyse einschließlich einer

[2]) Herrn Dr. U. Schiedt am Max-Planck-Institut für Biochemie-Tübingen sei für seine Messungen und für seine Unterstützung bei der Auswertung gedankt.

Reaktionstemperatur	30°	18°	15°	2°	—18°
Methan (in % d. Th.)	45	47	44	39	51

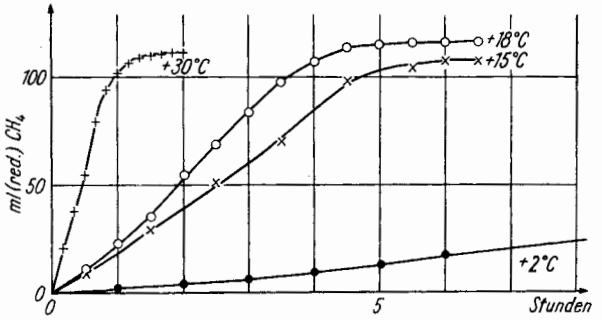
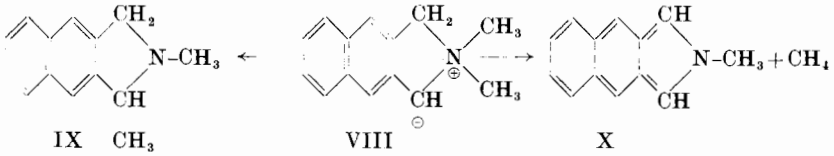


Fig. 1 Methan-Entwicklung in ccm (red.)

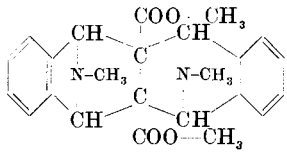
N-Methyl- und C-Methyl-Bestimmung festgelegt. Danach ist das tertiäre Amin aus dem Ylid VIII auf dem Wege der Stevens-Umlagerung entstanden:



Aus den frei gewordenen Methanmengen folgt fernerhin, daß gleichzeitig das N-Methyl-5,6-benzo-isoindol (X) in Ausbeuten um 50% d. Th. gebildet wurde. Hierfür sprach die Empfindlichkeit der ätherischen Lösung gegenüber Sauerstoff und Säuren und vor allem der positive Ablauf der Ehrlichschen Reaktion, bei der sich die Lösung tiefblau färbte. Aber alle Versuche, diese Verbindung in Substanz oder über sein Maleinsäureanhydrid-Addukt zu isolieren, schlugen fehl. Die Ursache hierfür war, daß das ebenfalls vorhandene Amin IX Eigenschaften aufwies, die es bei den üblichen Trennungsoperationen vor X treten ließen. IX war sublimierbar, fällbar mit ätherischer Sublimatlösung und schied sich bei Zugabe von Maleinsäureanhydrid als ätherunlösliches saures Ammoniumsalz der Maleinsäure ab. Weitere Versuche, IX von dem schwächer basischen X mit Säuren abzutrennen, führten nicht zum Ziel, da ein Teil des Isoindols dabei verharzte und der Rest bei der nachfolgenden Hochvakuumdestillation polymerisierte. Seine Labilität ist verständlich, da es ein chinoides System im Naphthalinkern besitzt, dessen Existenzfähigkeit beim Naphthochinon-(2,3) selbst noch

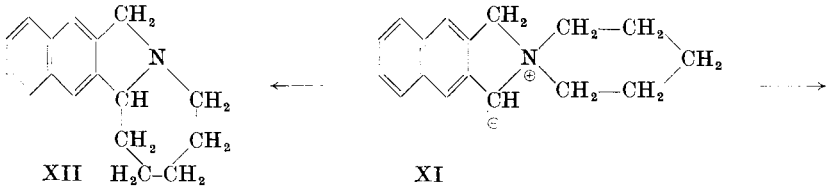
umstritten ist[3]). Die mit sinkender Temperatur fallenden und dann wieder zunehmenden Ausbeuten am Isoindol X sind wohl so zu deuten, daß die bei fallenden Temperaturen mehr und mehr gehemmte Stevens-Isomerisation von der Isoindolbildung überspielt wird.

Im Zusammenhang mit dem vergeblichen Bemühen, das Isoindol X über das Maleinsäureanhydrid-Addukt zu isolieren, wurde am Modell des N-Methyl-isoindols sein Verhalten gegenüber anderen ungesättigten Reagenzien[4]) studiert. Während mit Diazomethan, Diazoessigester und Phenylazid keine Anlagerung zu beobachten war, lieferte Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester[5]) ein Öl, dessen Dipikrat bei 159,5—160° schmolz. Der Analyse und der ausbleibenden Ehrlichschen Reaktion zufolge hatte sich ein Anlagerungsprodukt mit 2 Molekeln Methyl-isoindol der folgenden Struktur gebildet:

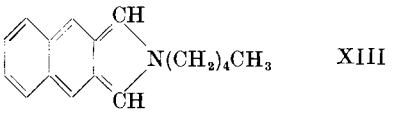


Da es gegenüber dem Maleinsäureanhydrid-Addukt keine Vorteile zeigte, wurden die Versuche nicht weiter verfolgt.

Bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auf 2,2-Pentamethylen-5,6-benzo-isoindolinium-bromid, das durch Umsetzung von 2,3-Bis-brommethyl-naphthalin mit Piperidin leicht zugänglich ist, stellte man fest, daß über sein Ylid XI eine Umlagerung zum 1,2-Pentamethylen-5,6-benzo-isoindolin (XII) erfolg-



XII XI

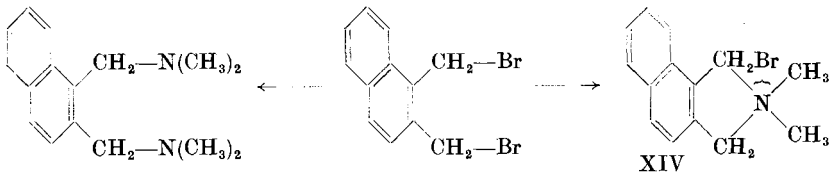


XIII

[3]) Vgl. L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. **52**, 5218 (1930).
[4]) Vgl. W. Theilacker u. H. Kalenda, Liebigs Ann. Chem. **584**, 89 (1953).
[5]) Vgl. J. A. Berson, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1240 (1953).

te. Die Struktur des bei 101,5—102° schmelzenden Amins steht im Einklang mit dem Analysenresultat und seinen Eigenschaften; es gab keine Ehrlichsche Reaktion, war in Säuren löslich und enthielt auf Grund seines Infrarotspektrums keine Vinylgruppierung. Auch hier entstand nebenher ein Isoindol, wie die Violettfärbung bei der Ehrlichschen Reaktion zu erkennen gab. Wahrscheinlich hatte sich die Verbindung XIII gebildet, die aber ebenfalls nicht zu isolieren war.

Weiterhin wurde das Verhalten vom 2,2-Dimethyl-4,5-benzo-isoindolinium-bromid (XIV) bei seiner Anionisierung geprüft. Zur Darstellung ging man vom 1,2-Dimethyl-naphthalin aus, das mit Brom-succinimid in das 1,2-Bis-brommethyl-naphthalin überging. Bei der anschließenden Behandlung mit Dimethylamin bildete sich neben XIV stets 1,2-Bis-dimethylaminomethyl-naphthalin, dessen prozentualer Anteil durch langsame Zugabe einer möglichst verdünnten Lösung von Dimethylamin in Tetrachlorkohlenstoff zurückzudrängen war:



XIV

Das so gewonnene Salz schmolz bei 184—185° u. Zers.[6]).

Bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auf XIV in ätherischer Suspension bei 30° ging das Salz zum größten Teil binnen 2 Minuten mit tief rotvioletter Farbe in Lösung und entwickelte sehr rasch Methan. Während die erste Messung nach 2 Minuten bereits 16% der theoretischen Ausbeute an diesem Gas anzeigte[7]) und die damit konform gehende Isoindol-Bildung danach nicht mehr merklich fortschritt, entfärbte sich die Lösung erst nach 30 Minuten. Bei der nachfolgenden Zersetzung der Reaktionsmischung mit Wasser ließen sich darin 23% des unveränderten Ausgangssalzes XIV nachweisen, das über sein Tetraphenylo-borat[8]) isoliert wurde.

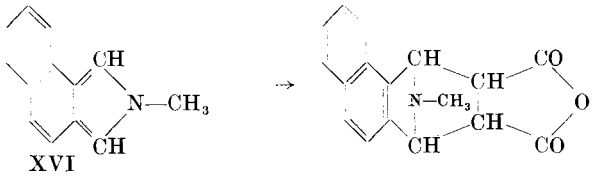
---

[6]) Später hergestellte Produkte zersetzten sich bei 178°, zeigten aber denselben Bromgehalt und die gleichen Eigenschaften.

[7]) Aus dem isomeren 2,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindolinium-bromid (S. 57) wurden bei 30° in 2 Minuten nur 1,6% Methan entwickelt, und die Gasbildung kam erst nach 2 Stunden zum Stillstand.

[8]) G. Wittig u. P. Raff, Liebigs Ann. Chem. **573**, 195 (1951).

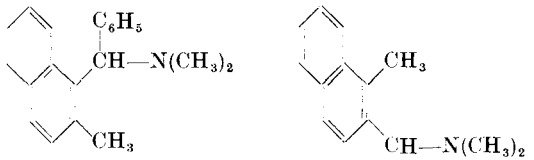
Bezogen auf das tatsächlich umgesetzte Bromid XIV berechnete sich der Anteil an entstandenem N-Methyl-4,5-benzo-isoindol (XVI) zu 20% d. Th. Diese Verbindung, die sich mit einer tiefblauen Färbung bei der Ehrlichschen Probe zu erkennen gab, konnte nach der Abtrennung basischer Produkte als Maleinsäureanhydrid-Addukt vom Schmp. 94—95° charakterisiert werden:



XVI

Die nur schwache Ehrlichsche Reaktion seiner alkoholischen Lösung weist auf eine geringe Dissoziation in die Komponenten hin.

Die Aufbereitung der sauren Extrakte lieferte ein bei 115—116° schmelzendes Amin $C_{20}H_{21}N$, dessen Zusammensetzung nur mit der Annahme zu deuten ist, daß eines der Ylide, XVa bzw. XVb, Benzol in Form von Phenyl-lithium einaddiert hat. Mit dem zusätzlichen Verbrauch der lithium-organischen Verbindung und mit der Ausbeute von 47% am Amin $C_{20}H_{21}N$ erklärt sich die unvollständige Umsetzung des Ausgangssalzes XIV. Da das fragliche Amin auf den Ehrlichschen Test negativ reagierte, und da analytisch außer der schon im Salz XIV vorhandenen Dimethyl-aminogruppe eine C-Methyl-Gruppe nachweisbar war, mußte ihm die Strukturformel XVIIa oder XVIIb zugesprochen werden:

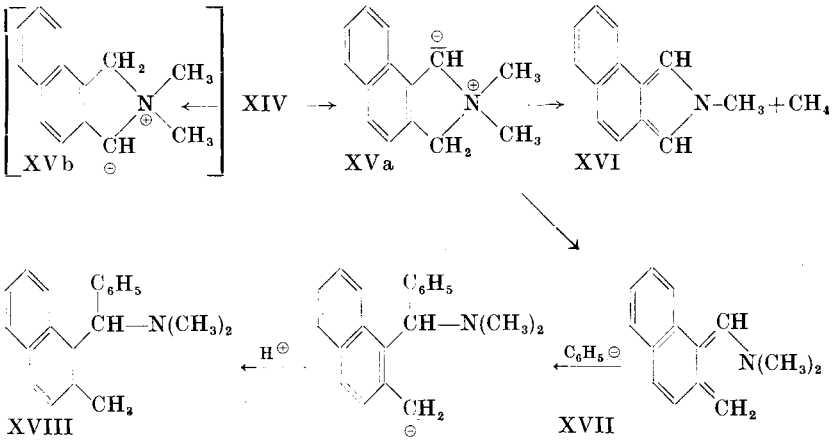


XVIIa XVIIb

Zur Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten wurde das aus 1-Brom-2-methyl-naphthalin über dessen Grignard-Verbindung mit Benzaldehyd gewonnene Carbinol XVIIa (OH statt $N(CH_3)_2$) mit Phosphortribromid in das zugehörige Bromid und dieses mit Dimethylamin in ein Amin verwandelt, das den gleichen Schmelzpunkt wie XVIIa zeigte und bei der Mischprobe keine Depression

ergab, wonach also das Amin $C_{20}H_{21}N$ die Konstitution XVIIa besitzt.

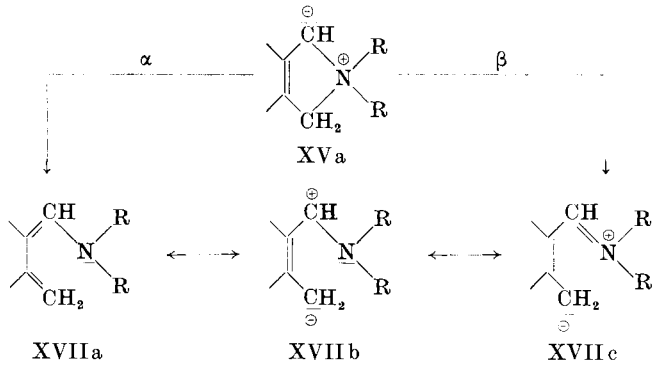
Da neben dem Isoindol XVI nur das eine Amin XVIIa entstanden ist, liegt der Schluß nahe, daß von den beiden bei der Umsetzung von dem Bromid XIV mit Phenyl-lithium sich bildenden Yliden XVa und XVb eines ungleich schneller entsteht und daher als einziges zum Zuge kommt. Da weiterhin das 2,2-Dimethyl-*5,6*-benzo-isoindolinium-bromid mit zwei gleichwertigen, an den β-Stellen des Naphthalin-systems befindlichen Zentren der Ylidbildung langsamer anionisierbar ist als das isomere Bromid XIV, das nur über eine β-Gruppierung verfügt, muß die oben hervorgehobene Reaktionsfreudigkeit von XIV darauf zurückgeführt werden, daß das Phenyl-anion der lithiumorganischen Verbindung sein Proton aus der α-ständigen Methylengruppe herausholt und vorzugsweise das Ylid XVa bildet. Danach wäre der gesamte Vorgang im Sinne des folgenden Schemas zu formulieren:



Die Beobachtung, daß bei der Vereinigung von XIV mit Phenyllithium das Methan innerhalb von 2 Minuten frei wird, aber die violette Färbung der Lösung erst nach 30 Minuten verschwindet, läßt sich nur so erklären, daß das Ylid XVa innerhalb von 2 Minuten unter Methanabgabe in das Isoindol XVI übergeht und in der gleichen Zeit sich zum Chinon-bismethid XVII öffnet, das nun langsamer Phenyl-lithium zu XVIII ($CH_2 \cdot Li$ statt CH_3) anlagert. Die neu entstehende metallorganische Verbindung wird ihrerseits zur Bildung des Ylides XVa beitragen, wobei sie — zu einem unbekannten Anteil — in das Amin XVIII verwandelt wird; die bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches notwendige Zersetzung mit

Wasser würde diesen Prozeß vervollständigen. Die hier angenommene Ringsprengung XVa → XVII ist verständlich, da das System des Naphthochinons-(1,2) energieärmer und daher stabiler als das des Naphthochinons-(2,3) und auch des o-Benzochinons ist[9]).

Nachdem die Wandlungsfähigkeit der Ylide auf Grund einer Reihe von Untersuchungen[10]) hinreichend bekannt und experimentell untermauert ist, erscheint es angebracht, über den Feinchemismus der Vorgänge Betrachtungen anzustellen. In dem durch Anionisierung gebildeten Ylid kann das freigelegte Dublett seine Lage an der CH-Gruppe beibehalten und aus ihr heraus eine stabilisierende Isomerisation nach Stevens (I → II) oder nach Sommelet (I → IV) einleiten, wobei die wandernden Liganden kationisch vom Stickstoff zum Kohlenstoff gleiten. Zum anderen kann sich aber auch das freie Dublett vom Ort seiner Entstehung verschieben und damit das anionische Zentrum in andere Teile des Betains verlagern, wie am Beispiel des Ylides XVa erläutert sei. Da die angestellten Überlegungen von allgemeinerer Gültigkeit sein dürften, sind die folgenden Formelbilder schematisiert:



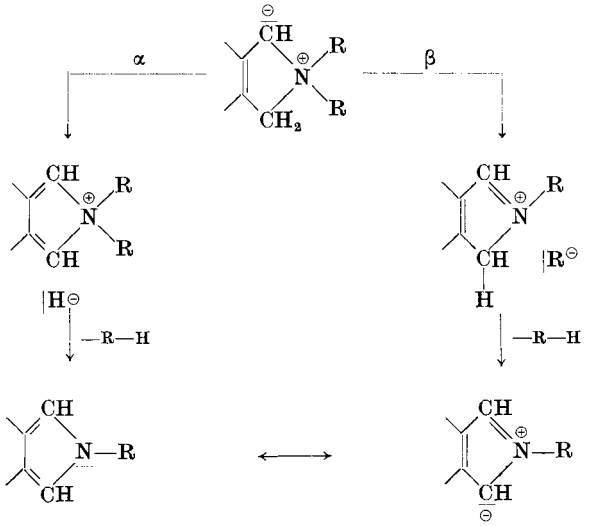
Grundsätzlich sind zwei Möglichkeiten gegeben, die zur Aufspaltung des Ylidringes XVa unter Bildung des Chinon-bismethides XVII führen. Entweder drängt das freie Dublett zum Stickstoff hin, wobei sich die ursprünglich mit ihm verknüpfte CH_2-Gruppe anionisch ablöst (XVIIc) und sich eine Mesomerie mit den Grenzformen XVIIb und XVIIa einstellt. Oder das freie Dublett bewegt

[9]) Vgl. die zugehörigen Redoxpotentiale der Chinone; L. F. Fieser u. M. A. Peters, J. Amer. chem. Soc. **53**, 793 (1931).

[10]) Siehe Anm. [1]) und C. R. Hauser u. S. W. Kantor, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1437, 4122 (1951).

sich zum Naphthalinkern hin, der in das orthochinoide System übergeht und damit die Abtrennung der CH_2-Gruppe — unter Preisgabe des bindenden Dubletts — vom Stickstoff erzwingt (XVIIa). Man ist geneigt, diesem letzteren Prozeß, der im Endeffekt zum gleichen Resonanzsystem XVIIa ⟷ XVIIb ⟷ XVIIc führt, den Vorrang zu geben, da hierfür gewichtige Argumente sprechen. Die treibende Kraft zur Ringsprengung ist offenbar die Ausbildung des chinoiden Systems, das hier energetisch begünstigt ist und daher die Addition von Phenyl-lithium über die Grenzform XVIIb[11]) ermöglicht, während im isomeren Ylid VIII die Ringsprengung zum Naphthochinon erschwert ist und daher die Anlagerung von Phenyl-lithium unterbleibt. Außerdem weisen alle Erfahrungen, die man bei der Untersuchung von Onium-komplexen gesammelt hat, überzeugend darauf hin, daß sich bewegliche Liganden kationisch vom Zentralatom lösen [12]), was ebenfalls dafür spricht, daß sich der Ylidring auf dem Weg α und nicht β öffnet.

Auch für die Isoindolbildung sind zwei Möglichkeiten zu diskutieren, die durch das folgende Schema vorgezeichnet sind:



[11]) Eine der Folge XVIIc ⟷ XVIIb ⟷ XVIII analoge Reaktion des Benzophenon-methylimid-jodmethylates mit Methyl-magnesiumjodid beobachtete M. Sommelet, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. **183**, 302 (1926).

[12]) Siehe u. a. G. Wittig u. R. Clausnizer, Liebigs Ann. Chem. **588**,145 (1954). S. W. Kantor u. C. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4125 (1951), beschreiben bei einem sterisch besonders gelagerten Fall die anionische Abtrennung eines Liganden vom Stickstoff.

Auf dem β-Wege würde das zum Stickstoff stoßende freie Dublett einen Liganden R anionisch abdrängen, der sich mit einem Proton der CH_2-Gruppe zum frei werdenden Kohlenwasserstoff RH vereinigt. Demgegenüber müßte das auf dem α-Wege entstehende Naphthochinon den Wasserstoff der CH_2-Gruppe anionisch sich ablösen lassen, wobei das gleichzeitig kationisch gelockerte R mit ihm RH bildet. Dieser letztere Vorgang dürfte aus den genannten Gründen derjenige sein, der den Erfahrungstatsachen am ehesten gerecht wird.

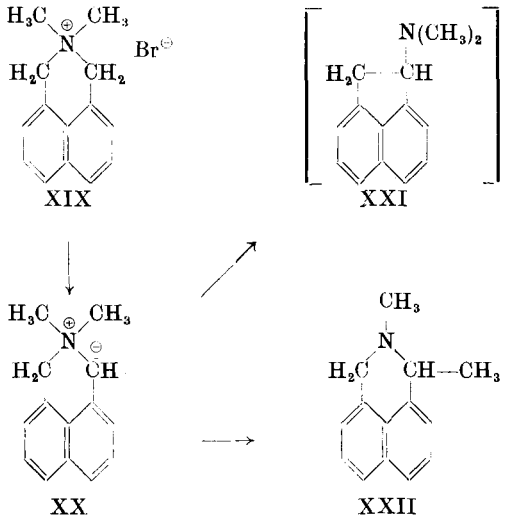
Unabhängig davon zeigt ein Vergleich der beiden beschriebenen N.N-Dimethyl-benzo-isoindolinium-bromide mit dem früher[1]) untersuchten N.N-Dimethyl-isoindolinium-bromid im Hinblick auf ihre Tendenz zur Isoindolbildung, daß das letztere Salz hohe Ausbeuten an Isoindol liefert. Beim Ylid VIII dominiert die Stevens-Isomerisation und beim Ylid XVa die Chinon-bismethid-Bildung, da das 1,2-Naphthochinon-system einen geringeren Energieinhalt als das 2,3-Isomere aufweist. Offenbar erfolgen die Stabilisierungen des relativ energiearmen Ylides XVa zum Chinon-bismethid und Isoindol hin über Energiestufen, die unter dem Niveau des energiereicheren Ylides XVb liegen. Vom Ylid VIII ausgehend, das energetisch XVb nahekommen dürfte, waren Entladungen möglich, die über die sehr hohen Niveaus einer Stevens-Methylverschiebung und der Bildung des Naphthochinon-(2,3)-Typus führten.

Abschließend gelangte das dritte Isomere in der Naphthalinreihe, das 2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benz[de]-isochinolinium-bromid zur Untersuchung, in dem allerdings statt des Pyrrolinringes das Atomgerüst des Piperidins angegliedert ist. Das Bromid XIX wurde durch Reduktion von N-Methyl-phthalimid mit Lithium-aluminiumhydrid und durch Addition von Methylbromid an das gebildete 2-Methyl-2,3-dihydro-benz[de]-isochinolin gewonnen[13]). Bei der Vereinigung des Salzes mit ätherischem Phenyl-lithium unter starker Kühlung gab sich das Fortschreiten der Reaktion durch eine zunehmende Farbvertiefung von Gelb über Orange nach Dunkelrot zu erkennen, wobei das Bromid zum großen Teil in Lösung ging. Die Aufarbeitung lieferte neben unverbrauchtem Ausgangssalz und größeren Harzmengen ein öliges Amin, dessen Pikrat bei 161,5—162,5° und dessen Brommethylat bei 195—196° schmolz; Ausbeute bis zu 31% d. Th.

Die naheliegende Annahme, daß es sich bei dem fraglichen Amin $C_{14}H_{15}N$ um das 1-Dimethylamino-acenaphthen (XXI) han-

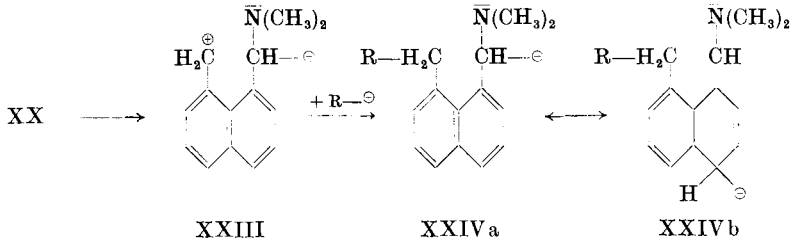
[13]) Vgl. Buhei Sakurai, Bull. chem. Soc. Japan. **14**, 173 (1939), Chem. Centralbl. **1939**. II. 3987.

delt, das aus dem Ylid XX auf dem Wege der Stevens-Umlagerung hervorgegangen ist, erwies sich als unzutreffend. Das als Vergleichspräparat aus 1-Brom-acenaphthen und Trimethylamin hergestellte Trimethyl-[acenaphthenyl-(1)]-ammoniumbromid zeigte den vom Brommethylat des Amins $C_{14}H_{15}N$ abweichenden Schmelzpunkt 208,5—209°. Ferner wurde bei dem aus 1-Brom-acenaphthen und Dimethylamin bereiteten 1-Dimethylamino-acenaphthen, dessen Pikrat vom Schmp. 165—166° ebenfalls von dem des erwähnten Aminpikrates abwich, beobachtet, daß es durch Phenyl-lithium quantitativ in Lithium-dimethylamid und Acenaphthylen zerlegt wurde, das sich rasch polymerisierte. Da bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auf XIX weder Dimethylamin noch das säureunlösliche Poly-acenaphthylen nachzuweisen war, ist diese Art der Stevens-Umlagerung völlig auszuschließen. Da weiterhin auch die Methan-Entwicklung ausgeblieben war, kommt dem fraglichen Amin die Formel XXII des 1,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benz[de]isochinolins zu, wonach sich also das Ylid XX im Sinne der Stevensschen Verschiebung einer Methyl-gruppe entladen hat:



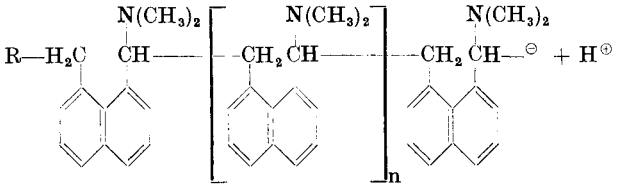
Für die Entstehung des Harzes, das gegenüber dem Stevens-Produkt XXII in procentual doppelt so großer Menge angefallen war, sind zwei Möglichkeiten zu diskutieren, wobei den experimentellen Befunden Rechnung zu tragen ist, daß das Harz säure-

löslich ist und ein Polymerengemisch der Summenformel $(C_{14}H_{15}N)_n$ darstellt:

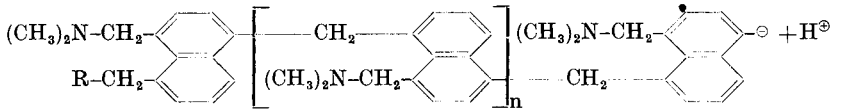


XXIII XXIVa XXIVb

Zunächst öffnet sich der Ylidring XX unter kationischer Ablösung der CH_2-Gruppe vom Stickstoff (XXIII) und unter gleichzeitiger Addition eines Phenyl-anions ($R—^{\ominus}$), wobei sich das Anion XXIVa bildet, das mit XXIVb in Mesomerie steht. Je nachdem ob die Grenzform XXIVa oder XXIVb mit XXIII im Sinne einer Ionenketten-polymerisation[14]) in Reaktion tritt, würde ein Polymerengemisch der Zusammensetzung XXV oder XXVI resultieren:



XXV



XXVI

Beide Bildungsweisen des Harzes erklären den zusätzlichen Verbrauch von Phenyl-lithium, der sich in der unvollständigen Umsetzung des Ausgangssalzes XIX auswirkt. Eine Entscheidung für das eine oder andere Strukturbild brachte das Verhalten des bei der Addition von Methyljodid an das Harz sich bildenden Jodmethylates beim Hofmannschen Abbau. Wäre die Formulierung XXV zutreffend, dann müßte das mit Silberhydroxyd erhaltene Ammoniumhydroxyd Trimethylamin abspalten und in ein säure-unlösliches Polymerengemisch mit einem durchgehend konjugierten System von C=C-Bindungen übergehen. Da sich aber die

[14]) Vgl. K. Hamann, Angew. Chem. A. **63**, 233 (1951).

quartäre Base beim Erhitzen resistent verhielt und Trimethylamin über sein Pikrat auch nicht spurenweise nachzuweisen war, bleibt nur übrig, dem Polymerisat die Formel XXVI zuzuerteilen, die nicht ausschließen soll, daß sich Naphthalinkerne auch mit orthoständigen C-Atomen verknüpft haben.

Der eine von uns dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für die Gewährung eines Stipendiums.

Beschreibung der Versuche

A) Reihe des 2,2-Dibenzyl-isoindolinium-bromids

Dibenzylamin. Zu einer Mischung von 100,8 g (0,95 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd und 300 ccm Methanol ließ man allmählich und unter Rühren bei 0° eine Lösung von 107,2 g (1,00 Mol) Benzylamin vom Sdp. 86°/20 zutropfen und vervollständigte die Umsetzung nach mehrstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur durch viertelstündiges Kochen. Anschließend wurde die Mischung in Gegenwart von Raney-Nickel bei 45—50° hydriert, wobei im Laufe von 5 Stunden 93% d. Th. an Wasserstoff aufgenommen wurden. Das nach dem Abfiltrieren des Katalysators isolierte Dibenzylamin ging bei 126—128°/0,14 in einer Ausbeute von 86% d. Th. über. — Schmp. des Benzoylderivates nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol 112—112,8°[15]).

2,2-Dibenzyl-isoindolinium-bromid. Zu einer Lösung von 92,4 g (0,35 Mol) o-Xylylen-dibromid vom Schmp. 93—94,5° in 250 ccm Chloroform tropfte man unter Rühren bei 0° im Verlauf von 2 Stunden eine Mischung von 157,8 g (0,80 Mol) Dibenzylamin und 250 ccm Chloroform. Nach dem Stehen über Nacht wurden die vom Chloroform befreiten Salze in 3,5 l Wasser gelöst, mit Ätznatron wurde alkalisch gemacht, das abgeschiedene 2,2-Dibenzyl-isoindolinium-bromid abgesaugt und 2-mal mit Äther gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol und Essigester (4:1) schmolz es bei 223,3—224,5°. Ausbeute 95,1 g = 71,4% d. Th.[16]).

$C_{22}H_{22}NBr$ (380,3) Ber. Br 21,01 Gef. Br 21,00

Das aus der wäßrigen Lösung des Bromids nach Zugabe von Kaliumjodid ausfallende 2,2-Dibenzyl-isoindolinium-jodid schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 196,5—197,5°.

Umsetzung

Zu einer Suspension von 9,5 g (25 mMol) feinst gepulvertem 2,2-Dibenzyl-isoindolinium-bromid in 10 ccm abs. Äther ließ man 32,5 ccm einer 0,83n-ätherischen Lösung von Phenyl-lithium (27 mMol) hinzufließen, wobei der Äther ins Sieden geriet. Man schüttelte die Mischung nach Zugabe von Glasperlen 4 Stunden lang und zersetzte die braungelbe Lösung, in der das Ausgangssalz verschwunden war, mit Wasser.

Nach dem Abtrennen der wäßrigen Schicht, die bei Zugabe von Kaliumjodid nicht das schwerlösliche Isoindolinium-jodid ausschied, wurde die Ätherphase vom Lösungsmittel befreit und der Kolbenrückstand auf 100°/0,1 erhitzt. Das in der Kühlfalle (—80°) angesammelte Toluol (1 ccm) wurde durch Oxydation mit einer wäßrigen Lösung von Kalium-permanganat zu Benzoesäure charakterisiert. Den Destillationsrückstand nahm man in abs. Äther auf und ließ die

[15]) H. Franzen, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 2466 (1909).

[16]) Vgl. J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1356 (1910); M. Scholtz u. R. Wolfrum, ibidem, S. 2316.

Lösung mit 3,6 g (38 mMol) Methylbromid 4 Tage lang stehen, wobei 1,8 g 1,2-Dibenzyl-2-methyl-isoindoliniumbromid vom Schmp. 182—184°, entsprechend einer Rohausbeute von 18% d. Th., auskristallisierten. Nach dem Umlösen aus Äthanol und Äther schmolz es bei 208,5—209°. Das aus 1-Benzyl-2-methyl-isoindolin vom Sdp. 105—108°/0,01[1]) und Benzylbromid in abs Äther als Vergleichspräparat gewonnene Salz schmolz nach dem Umlösen aus Äthanol und Äther bei 211,2—211,4° und zeigte bei der Mischprobe keine Depression.

$C_{23}H_{24}NBr$ (394,3) Ber. Br 20,27 Gef. Br 19,98

Das bei der Methylbromid-Anlagerung erhaltene ätherische Filtrat schied nach Zusatz von 1,96 g (20 mMol) Maleinsäureanhydrid im Laufe von 3 Tagen 0,94 g endo-N-Benzylimino(1,4)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäureanhydrid (V) aus, entsprechend einer Rohausbeute von 12,3% d. Th. (Schmp. 126—131°). Es schmolz nach dem Digerieren mit Methanol und nach dem Umlösen aus Essigester und Petroläther bei 152,0—152,5°.

$C_{19}H_{15}O_3N$ (305,3) Ber. C 74,74 H 4,95 N 4,59
Gef. » 74,10 » 4,95 » 4,67

Das Filtrat vom Maleinsäureanhydrid-Addukt wurde eingedampft und der Rückstand mit Methanol gewaschen. Es verblieben 1,89 g eines Amins vom Schmp. 70—70,5°, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol farblose Nadeln vom gleichen Schmp. bildete. Ausbeute 25,3% d. Th.

$C_{22}H_{21}N$ (299,4) Ber. C 88,25 H 7,07 N 4,68
Gef. » 87,95 » 7,02 » 4,64

Das isolierte 1-o-Tolyl-2-benzyl-isoindolin (bzw. 2-o-Methyl-benzhydryl-isoindolin [VII]) ist bei 75—80°/0,01 sublimierbar, löst sich in verd. Salzsäure und bildet ein zersetzliches Pikrat.

B) Reihe des 2,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindoliniumbromids

2,3-Bis-brommethyl-naphthalin. Zu einer Lösung von 12,5 g (80 mMol) 2,3-Dimethyl-naphthalin vom Schmp. 101—103° in 130 ccm trocknem CCl_4 fügte man im Quarzkolben 28,5 g (160 mMol) reinstes N-Brom-succinimid[17]), das fein gepulvert und mit etwa 0,2 g Dibenzoylperoxyd vermischt war, und kochte unter gleichzeitiger UV-Bestrahlung[18]) 40 Min. lang unter Rückfluß. Das entstandene Succinimid, das kein aktives Brom mehr enthielt, wurde noch warm abgesaugt und mit CCl_4 ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingeengt, das auskristallisierte 2,3-Bis-brommethyl-naphthalin wurde abgesaugt und aus Chloroform gereinigt. Schmp. 144,3—145,5°; Ausbeute 14,5 g = 57,8% d. Th. — Zur Analyse wurde eine Probe in Methanol nach Zusatz von 0,1 n-Silbernitrat-Lösung 30 Min. lang gekocht und der Bromid-gehalt nach dem Verdünnen mit verd. Salpetersäure nach Volhard bestimmt.

$C_{12}H_{10}Br_2$ (314,0) Ber. Br 50,90 Gef. Br 51,12

2,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindolinium-bromid. In den einen Schenkel eines Doppelrohres kondensierte man etwa 1,2 g (25 mMol) Dimethylamin und füllte in den anderen Schenkel eine Lösung von 3,1 g (10 mMol) *2,3-Bis-brommethyl-naphthalin* in 20 ccm Chloroform. Nach 2 Tagen und zum Schluß nach mehrstündigem Erhitzen auf 50° verjagte man das Chloroform, löste den Rückstand in 30 ccm Wasser, das zum Sieden erhitzt und alkalisch gemacht wurde. Das beim

[17]) K. Ziegler u. Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. **551**, 93 (1942).
[18]) K. Miescher u. Mitarb., Helv. chim. Acta **28**, 1253 (1945); H. Schmid u. P. Karrer, ibidem **29**, 573 (1946).

Erkalten sich abscheidende Bromid schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 284—284,5°. Ausbeute 2,2 g = 79,1% d. Th.

$C_{14}H_{16}NBr$ (278,2) Ber. Br 28,72 Gef. Br 28,51

Das aus einer wäßrigen Lösung des Bromids mit Kaliumjodid sich abscheidende 2,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindolinium-jodid schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 285—286°.

Umsetzungen

Die nachstehend beschriebenen Reaktionen wurden in einem Schlenkrohr mit etwas geneigtem Einfüllstutzen E (Abb. 2) und einem Schliffhahn G zum Verschließen des seitlichen Gaseinleitungsrohres unter magnetischer Rührung R durchgeführt. Zur Bestimmung des entwickelten Methans war über ein Phosphorpentoxyd-Rohr T eine Gasbürette mit Niveaugefäß, Verteilungshahn V und Gaswäscher W über Kapillarrohre und englumige Druckschläuche angeschlossen. Vor jedem Versuch wurde die Apparatur mit gereinigtem und trocknem Stickstoff gefüllt.

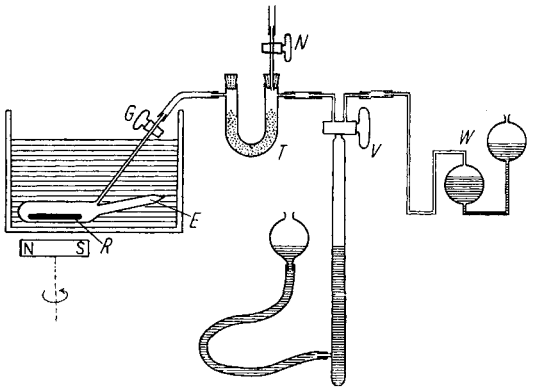


Fig. 2

Im Schlenkrohr gab man bei 0° zu der Suspension von 3,06 g (11 mMol) gepulvertem *2,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindolinium-bromid* in etwa 5 ccm abs. Äther rasch 11,0 ccm einer 1,09n-Phenyl-lithium-Lösung (12 mMol), die aus Diphenyl-quecksilber und Lithium in abs. Äther bereitet war, und schmolz ohen Umschütteln bei E ab. Hierauf schloß man die Hähne G und N, nachdem der Druck über die Stickstoffapparatur mit der Außenatmosphäre ausgeglichen war, und tauchte das Schlenkrohr in das auf 18,0° gehaltene Wasserbad, wobei sein Inhalt kräftig durchgewirbelt wurde. Zur Gasmessung wurden die Hähne G und V kurz geöffnet und nach Herstellung von Niveaugleichheit rasch wieder geschlossen. Durch Waschen des Gases mit konz. Schwefelsäure in W ließ sich mitgerissener Ätherdampf entfernen. Nach dem Versuch las man das Gasvolumen ab, kühlte das Schlenkrohr auf 0° und stellte bei geöffneten Hähnen V und G Niveaugleichheit her. Das jetzt abgelesene Volumen gab die entwickelte Menge des Gases und ihr Vergleich mit dem zuvor abgelesenen Wert die durch die Temperaturdifferenz hervorgerufene Volumenvergrößerung als Korrekturwert für alle Zwischenmessungen an. Die bei 2°, 15°, 18° und 30° angesetzten Reaktionen von jeweilig 11 mMol des Bromides mit 12 mMol Phenyl-lithium entwickelten Methan, dessen Volumenabhängigkeit von der Zeit in Fig. 1 (S. 57) kurvenmäßig dargestellt ist. Oberhalb von Fig. 1 sind weiterhin die bei verschiedenen Temperaturen gemessenen Endvolumina an Gas zusammengefaßt (alle Volumenwerte sind

reduziert). Zur Analyse des Methans führte man eine Verbrennung am glühenden Platindraht in der Gaspipette nach L. M. Dennis[19]) durch.

Volumkontraktion des Methans: Ber. $C_{1,00}H_{4,00}$ Gef. $C_{1,00}H_{4,09}$

Bei 18° entwickelte sich Methan über 6—7 Stunden hinweg, wobei sich die Färbung der Lösung von Hellgelb über Orange nach Braun vertiefte und das Ausgangssalz ständig abnahm. Nach der Hydrolyse, bei der die Farbe in Hellgelb umschlug, trennte man die ätherische von der wäßrigen Schicht, aus der bei Zugabe von Kaliumjodid erst nach längerem Stehen 2 mg 2,2-Dimethyl-benzo-isoindolinium-jodid (0,06% d. Th.) auskristallisierten.

Die ätherische Lösung verfärbte sich auch unter Stickstoff nach Hellrot. Nach dem Verjagen des Äthers sublimierten (unter Stickstoff) bei 80—100°/0,01 1,0 g 1,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindolin, die sich am Kühlfinger als braungelbe Rosetten vom Schmp. 83—85° absetzten. Ausbeute 44,5% d. Th. Da die Ehrlichsche Reaktion noch positiv war, wurde die ätherische Lösung des Amins zur weiteren Reinigung mit halbkonz. Salzsäure durchgeschüttelt, das extrahierte Amin mit Natronlauge in Freiheit gesetzt und ausgeäthert. Seine erneute Sublimation lieferte das jetzt nahezu farblose Amin vom Schmp. 91—92° (Ehrlichsche Probe negativ); Ausbeute 33,8% d. Th.

$C_{14}H_{15}N$ (197,3)	Ber.	C 85,24	H 7,66	N 7,10	$N{-}CH_3$	7,62	$C{-}CH_3$	7,62
	Gef.	» 85,40	» 7,51	» 7,05	»	6,86	»	3,96

Sein Pikrat bildete gelbe Nadeln vom Schmp. 187 bis 187,5°.

$C_{20}H_{18}O_7N_4$ (426,4) Ber. N 13,14 Gef. N 13,00

Das Brommethylat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Butanol bei 240—241°.

$C_{15}H_{18}NBr$ (292,2) Ber. Br 27,35 Gef. Br 27,42

Ein bei 30° durchgeführter Ansatz wurde wie folgt aufgearbeitet: Nach der Hydrolyse fügte man zu der über Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung (unter Stickstoff) 1,08 g (11 mMol) Maleinsäureanhydrid in wenig abs. Äther, wobei das Lösungsmittel ins Sieden geriet. Nach 2 Tagen hatten sich an der Gefäßwand neben harzigen Bestandteilen bräunliche Kristalle abgeschieden, die mechanisch abgetrennt wurden (0,79 g vom Schmp. um 150°). Das saure 1,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindolinium-Salz der Maleinsäure schmolz nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 170,5—171°.

$C_{18}H_{19}O_4N$ (313,3)	Ber.	C 68,99	H 6,11	N 4,47
	Gef.	» 69,23	» 6,14	» 4,56

In warmer Natronlauge ging die Maleinsäure in Lösung, während das 1,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindolin vom Schmp. 90—91,5° zurückblieb. Bei Vereinigung des tertiären Amins mit Maleinsäure in Äther bildete sich das saure Salz vom Schmp. 170,5—171° (Mischprobe).

2,2-Pentamethylen-5,6-benzo-isoindolinium-bromid

Darstellung. In eine 40° warme Lösung von 28,3 g (0,09 Mol) 2,3-Bis-brommethyl-naphthalin in 450 ccm Aceton ließ man im Verlauf von 7 Stunden 15,3 g (0,18 Mol) Piperidin vom Sdp. 105—106° in 450 ccm Aceton eintropfen und kochte danach die Mischung noch 15 Min. lang. Das auskristallisierte 2,2-Pentamethylen-5,6-benzo-isoindolinium-bromid wurde 2-mal mit 540, bzw. 260 ccm siedendem Aceton ausgezogen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute an dem bei 299—300° schmelzenden Bromid 21,2 g = 74% d. Th.

$C_{17}H_{20}NBr$ (318,3) Ber. Br 25,11 Gef. Br 24,95

Umsetzung. Eine Suspension von 3,2 g (10 mMol) fein gepulvertem 2,2-Pentamethylen-5,6-benzo-isoindolinium-bromid in 20 ccm abs. Äther wurde nach Zugabe von 11,4 mMol einer 1n-Phenyl-lithium-Lösung (unter

[19]) Müller-Houben-Weyl, „Methoden d. org. Chem." Bd. II, S. 724—731 (Stuttgart, 1953).

Zusatz einiger Glasperlen) 8 Stunden lang bei 45° geschüttelt. Der Äther verfärbte sich über Ockergelb nach Hellbraun, während das Ausgangssalz allmählich in Lösung ging. Nach der Hydrolyse und dem Verjagen des Äthers destillierte man den Rückstand, der bei 130—140°/0,01 überging und erstarrte (Schmp. 87—97°). Nach dem Aufnehmen in Äther und halbkonz. Salzsäure setzte man das 1,2-Pentamethylen-5,6-benzo-isoindolin mit Ätznatron wieder in Freiheit und sublimierte es bei 95°/0,01. Das Amin vom Schmp. 97—99° (Ausbeute 18,8% d. Th.) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 101—102°.

$C_{17}H_{19}N$ (237,3) Ber. C 86,03 H 8,07 N 5,90
Gef. » 86,22 » 8,08 » 5,95

C) Reihe des 2,2-Dimethyl-4,5-benzo-isoindolinium-bromids

1,2-Bis-brommethyl-naphthalin. Eine Lösung von 5,7 g (36,5 mMol) 1,2-Dimethyl-naphthalin vom Sdp. 130—131,5°/12 in 55 ccm trocknem CCl_4 kochte man nach Zusatz von 13 g (73 mMol) N-Brom-succinimid und etwa 0,1 g Dibenzoyl-peroxyd im Quarzkolben unter gleichzeitiger UV-Bestrahlung 40 Min. lang und saugte das entstandene Succinimid noch heiß ab, das mit siedendem Tetrachlorkohlenstoff ausgewaschen wurde. Nach dem Einengen der Filtrate kristallisierte das 1,2-Bis-brommethyl-naphthalin aus, das nach dem Umkristallisieren aus Chloroform bei 148,5—149,5° schmolz. Ausbeute 6,3 g = 54,7% d. Th. — Zur Analyse wurde es wie S. 68 beim 2,3-Bis-brommethyl-naphthalin beschrieben behandelt.

$C_{12}H_{10}Br_2$ (314,0) Ber. Br 50,90 Gef. Br 51,01

2,2-Dimethyl-4,5-benzo-isoindolinium-bromid. Zu einer Lösung von 4,7 g (15 mMol) 1,2-Bis-brommethyl-naphthalin in 90 ccm CCl_4 ließ man unter kräftigem Rühren 32,6 ccm einer 0,9 mol. Lösung Dimethylamin in abs. Äther (30 mMol) im Laufe von 5 Stunden zutropfen und erhitzte die Mischung noch 1 Stunde zum Sieden. Der Niederschlag wurde mit CCl_4 und abs. Äther ausgewaschen (5,1 g) und mit 16 ccm einer 0,8n-Kalilauge (12,5 mMol) digeriert. Nach dem Abfiltrieren des ungelösten 1,2-Bis-brommethyl-naphthalins (0,3 g) wurde die klare Lösung eingeengt, bis kein Dimethylamin mehr entwich, und mit verd. Bromwasserstoffsäure neutralisiert. Das beim Eindampfen bis zur Trockne verbleibende Salzgemisch wurde mit 8 ccm Butanol digeriert, wobei das Kaliumbromid ungelöst blieb, und das Filtrat erneut eingeengt. Das ausgeschiedene 2,2-Dimethyl-4,5-benzo-isoindolinium-bromid löste man in warmem Butanol (2 ccm/g Salz), fügte Ligroin vom Sdp. 100—140° hinzu (3 ccm/g Salz) und saugte nach dem Abkühlen auf —20° ab. Nach 4-maligem Umlösen schmolz es bei 184—185° u. Zers.[6]). Ausbeute 1,7 g = 41% d. Th.

$C_{14}H_{16}NBr$ (278,2) Ber. Br 28,72 Gef. Br 28,50

Bei einem wie bei der Darstellung von 2,2-Dimethyl-5,6-benzo-isoindoliniumbromid (S. 68) durchgeführten Ansatz mit 15 mMol 1,2-Bis-brommethyl-naphthalin und 38 mMol Dimethylamin löste man das erhaltene Salzgemisch in 10 ccm Wasser, machte mit Ätzkali alkalisch und nahm das abgeschiedene 1,2-Bis-dimethylaminomethyl-naphthalin in Äther auf; Sdp. 92—93°/0,01; Ausbeute 48,8% d. Th.

$C_{16}H_{22}N_2$ (242,4) Ber. C 79,29 H 9,15 N 11,56
Gef. » 78,54 » 9,02 » 11,63

Die weitere Aufarbeitung der wäßrig-alkalischen Lösung in der oben beschriebenen Weise lieferte 30% d. Th. an rohem 2,2-Dimethyl-4,5-benzo-isoindolinium-bromid vom Schmp. 178—184°.

Umsetzung

Als Reaktionsgefäß wurde ein Doppel-Schlenkrohr verwendet, das über ein seitlich angesetztes Rohr mit Schliffhahn mit der in Abb. 2 dargestellten Appa-

ratur zur Bestimmung des entwickelten Methans verbunden war. In den einen Schenkel gab man 2,8 g (10 mMol) gepulvertes 2,2-Dimethyl-4,5-benzo-isoindolinium-bromid in 10 ccm abs. Äther und in den anderen Schenkel 10,2 ccm einer 1,15n-Phenyl-lithium-Lösung (12 mMol), die aus Diphenyl-quecksilber und Lithium hergestellt war. Im verschlossenen Rohr wurde nun bei 30° und unter magnetischem Rühren die Lösung der lithium-organischen Verbindung zur Salzsuspension geschwenkt, die Hähne G und V (Abb. 2) wurden kurz geöffnet und nach Herstellung von Niveaugleichheit wieder geschlossen. Nach der S. 69 beschriebenen Handhabung fing man insgesamt 34,8 ccm (red.) Methan, entsprechend 15,5% d. Th., auf, die bereits innerhalb von 2 Min. Reaktionsdauer entwickelt wurden; bezogen auf die umgesetzte Salzmenge (s. unten) erhöht sich die Ausbeute auf 20%.

Volumkontraktion des Methans: Ber. $C_{1,00}H_{4,00}$ Gef. $C_{1,00}H_{3,86}$

Die zunächst violette Lösung entfärbte sich im Laufe von 35 Min., wobei das Salz nahezu verschwand.

Die nach der Zersetzung mit Wasser entstandene wäßrige Schicht wurde mit Bromwasserstoffsäure neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Aus den verbliebenen 1,7 g an Salzgemisch berechnet sich nach Abzug des Lithiumbromids für das unumgesetzte Dimethyl-benzo-isoindolinium-bromid eine Ausbeute von 23% d. Th. Zu seiner Abtrennung vom Lithiumbromid und zu seiner Charakterisierung wurde die Lösung des Salzgemisches in 50 ccm Wasser mit Natrium-tetraphenylo-borat[8]) versetzt, wobei das 2,2-Dimethyl-4,5-benzo-isoindolinium-tetraphenylo-borat vom Schmp. 185—193° u. Zers. ausfiel. Die Mischprobe mit dem bei 186—193° u. Zers. schmelzenden Vergleichspräparat zeigte keine Depression.

Die unter Stickstoff von der wäßrigen Schicht abgetrennte Ätherphase wurde rasch mit insgesamt 80 ccm 0,5n-Salzsäure 10-mal ausgeschüttelt, sofort mit 1n-Natriumcarbonat-Lösung nachbehandelt und neutral gewaschen. Nach dem Trocknen vereinigte man die auf 5 ccm eingeengte ätherische Lösung unter Stickstoff mit einer konz. ätherischen Lösung von 2,0 g (2 mMol) Maleinsäureanhydrid und ließ die Mischung 2 Tage lang stehen. Das auskristallisierte Addukt an N-Methyl-4,5-benzo-isoindol vom Schmp. 94—95° änderte seinen Schmp. beim Digerieren in Methanol bei —15° nicht. Ausbeute 0,16 g = 8% d. Th. bezogen auf das umgesetzte Ausgangssalz.

$C_{17}H_{13}O_3N$ (279,3) Ber. N 5,02 Gef. N 5,20

Während die Lösung des Isoindols bei der Ehrlichschen Reaktion eine tiefblaue Farbe annahm (die Fichtenspanreaktion fiel rotviolett aus), färbte sich eine Lösung des Maleinsäureanhydrid-adduktes bei der Ehrlichschen Probe schwach violett.

Der salzsaure Extrakt wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Verjagen des Äthers destillierte man das zurückgebliebene 1-(α-Dimethylamino-benzyl)-2-methyl-naphthalin (XVIIa) bei 0,01 Torr; Ausbeute 1,0 g = 47% bezogen auf das umgesetzte Ausgangssalz. Das erstarrende Öl (Schmp. 109—113°) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 115—116°.

$C_{20}H_{21}N$ (275,4)

Ber. C 87,22 H 7,69 N 5,09
Gef. » 87,14 » 7,59 » 5,25
Ber. C—CH_3 5,46 N—CH_3 10,92
Gef. » 4,07 » 8,21

Molgew. nach Beekmann. Ber. 275 Gef. 264

Die Ehrlichsche Reaktion und Zerewitinoff-Probe waren negativ. Das Pikrat schmolz bei 180,5—181,0°.

$C_{26}H_{24}O_7N_4$ (504,5) Ber. C 61,90 H 4,80 N 11,11
Gef. » 62,12 » 4,94 » 11,27

Vergleichspräparate. Eine aus 22 g (0,1 Mol) 1-Brom-2-methyl-naphthalin vom Sdp. 152—153°/13 und 1,5 g (0,2 Grammatom) Lithium in 55 ccm abs. Äther bereitete Lösung von 1-Lithium-2-methyl-naphthalin wurde mit 10,6 g (0,1 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd in 10 ccm Äther vereinigt und 30 Min. lang gekocht. Nach der Hydrolyse schüttelte man die ätherische Schicht mit Natrium-hydro-sulfit-Lösung durch und unterwarf den Rückstand nach dem Verjagen des Äthers der Destillation mit überhitztem Wasserdampf. Es gelang nicht, das verbleibende 1-(α-Oxy-benzyl)-2-methyl-naphthalin zur Kristallisation zu bringen. Ausbeute 16 g = 65% d. Th.

Daher wurden 12,4 g (50 mMol) rohes Carbinol mit 2,1 ccm (22 mMol) Phosphortribromid in 50 ccm abs. Äther bei 0° vereinigt, die Mischung 1 Stunde lang auf 90° erhitzt, mit Wasser zersetzt und von der phosphorigen Säure befreit. Die getrocknete ätherische Lösung, die das ebenfalls nicht kristallisierende 1-(α-Brom-benzyl)-2-methyl-naphthalin enthielt, wurde mit 65 ccm einer 0,9 mol. ätherischen Lösung von Dimethylamin (60 mMol) versetzt und im verschlossenen Rohr 10 Stunden lang auf 100° erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgut mit halbkonz. Salzsäure geschüttelt, der Extrakt alkalisch gemacht und erneut ausgeäthert. Nach dem Waschen und Trocknen hinterließ der verjagte Äther 2,44 g rohes 1-(α-Dimethylamino-benzyl)-2-methyl-naphthalin vom Schmp. 111—113°; Ausbeute 17% d. Th. Es schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 115—116°, sein Pikrat bei 180,5—181°. Die Mischproben mit den oben beschriebenen Verbindungen ergaben keine Depression.

D) Reihe des 2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benz[de]isochinolinium-bromids

2-Methyl-2,3-dihydro-benz[de] isochinolin. 4,2 g (20 mMol) gepulvertes N-Methyl-naphthalimid [20]) vom Schmp. 204,5—205,5° wurden aus einer Extraktionsfritte durch 5-stündiges Rückflußkochen einer ätherischen Lösung von 0,84 g (22 mMol) Lithium-aluminiumhydrid in diese hineingewaschen. Nach dem Zersetzen mit wenig Wasser und nach dem Verjagen des Äthers wurde der Rückstand einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das ausgeätherte Destillat wurde mit verd. Salzsäure extrahiert und der wäßrig-saure Auszug alkalisch gemacht. Das sich abscheidende 2-Methyl-2,3-dihydro-benz[de]isochinolin destillierte bei 93,5—94,9°/0,01 und schmolz bei 59—61°. Ausbeute 64% d. Th. Wiederholte Hochvakuumdestillation und Umkristallisation aus Petroläther änderte den Schmelzpunkt unwesentlich; Schmp. 59,5—61,0°.

$C_{13}H_{13}N$ (183,2) Ber. N 7,64 Gef. N 7,61

2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benz[de]isochinolinium-bromid. Eine Mischung von 9 mMol 2-Methyl-2,3-dihydro-benz[de]isochinolin und 18 mMol Methylbromid in 10 ccm abs. Äther schied im Laufe eines Tages das Brommethylat ab, das nach dem Umlösen aus Äthanol/Äther bei 241—241,5° schmolz. Ausbeute 88% d. Th.

$C_{14}H_{16}NBr$ (278,2) Ber. Br 28,72 Gef. Br 28,55

Aus der wäßrigen Lösung des Bromids schied sich bei Zusatz von Kaliumjodid das Jodmethylat ab, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 230 bis 231° schmolz.

[20]) G. F. Jaubert, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 362 (1895).

Umsetzungen

a) Zu einer Suspension von 3,06 g (11 mMol) gepulvertem 2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benz[de]isochinoliniumbromid in 5 ccm Äther fügte man 10,9 ccm einer 1,1n-Phenyl-lithium-Lösung (12 mMol), wobei der Äther aufsiedete. Nach 1,5 Stunden war das Ausgangssalz nahezu verschwunden und eine bordeauxrote Lösung entstanden, die mit Wasser zersetzt wurde.

Die wäßrige Schicht wurde eingeengt und das nach Zusatz von Kaliumjodid sich abscheidende 2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benz[de]isochinoliniumjodid aus Äthanol umkristallisiert (Mischprobe). Ausbeute 2,4% d. Th. — Die orangefarbene Ätherschicht lieferte bei der Destillation (0,01 Torr) nach einem Vorlauf von wenig Diphenyl, das der Phenyl-lithium-Lösung entstammte, ein bei 95—105° übergehendes Öl, das bei Zugabe von Pikrinsäure in Äther das 1,2-Dimethyl-2,3-dihydro-benz[de]isochinoliniumpikrat abschied. Ausbeute 1,3 g = 27% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol schmolz es bei 162,5—163°.

$C_{20}H_{18}O_7N_4$ (426,4) Ber. C 56,33 H 4,26
Gef. C 56,63 H 4,34

Der Kolbenrückstand bildete eine glasige Masse, die in Benzol löslich war.

b) Ein gleicher wie unter a) beschriebener, aber bei —20° angesetzter Versuch wurde 1 Stunde lang bei —20° geschüttelt, wobei die Farbe der Lösung sich zu einem Dunkelrot vertiefte, und danach 2 Tage lang bei Raumtemperatur. Die jetzt gelbbraune Mischung wurde mit Wasser zersetzt.

Aus der wäßrigen Schicht gewann man 17% des Ausgangssalzes als Jodid vom Schmp. 227—230° (nach Zugabe von Kaliumjodid) zurück. — Die orangefarbene Ätherphase wurde dreimal mit insgesamt 17 ccm 2n-Salzsäure ausgeschüttelt, der Extrakt alkalisch gemacht und erneut ausgeäthert. Das bei etwa 85°/0,01 übergehende Öl (0,9 g) wurde in Äther aufgenommen und mit 3 ccm Methylbromid umgesetzt. Nach 2 Tagen hatten sich 1,2 g rohes 1,2,2-Trimethyl-2,3-dihydro-benz[de]isochinoliniumbromid ausgeschieden, das nach dem Umlösen aus Äthanol/Äther bei 195—196° schmolz. Ausbeute 0,9 g = 31% d. Th., bezogen auf das umgesetzte Ausgangssalz.

$C_{15}H_{18}NBr$ (292,2) Ber. Br 27,35 Gef. Br 27,25

Das Bromid gab bei der Mischprobe mit dem Brommethylat, das aus dem unter a) beschriebenen Pikrat vergleichsweise hergestellt war, keine Depression.

Der glasartige Destillationsrückstand wurde noch 2 Stunden lang auf 150°/0,01 erhitzt, um ihn von flüchtigen Bestandteilen zu befreien.

$(C_{14}H_{15}N)n$ (197,3)n Ber. N 7,10 Gef. N 7,06

Die Umsetzung einer ätherischen Lösung mit Methyljodid lieferte das als gelbbraunes Pulver sich abscheidende Jodmethylat vom Erweichungspunkt um 200°. Dieses wurde in wäßrig-methanolischer Suspension mit Silberoxyd 6 Tage lang geschüttelt und die filtrierte Lösung des entstandenen Hydroxydes von den Solventien befreit. Weder im Destillat noch bei stärkerem Erhitzen des dunkelroten harzigen Rückstandes konnte Trimethylamin über sein Pikrat nachgewiesen werden.

1-Dimethylamino-acenaphthen

In dem einen Schenkel eines Doppelrohres befand sich eine Lösung von 20 mMol 1-Brom-acenaphthen, das aus Acenaphthenol-(1) vom Schmp.

145—145,5° und Phosphortribromid nach W. E. Bachmann und J. C. Sheehan[21]) bereitet war, in 30 ccm abs. Äther, während in den anderen Schenkel rasch 65 mMol Dimethyl-ammoniumchlorid und 150 mMol gepulvertes Ätznatron eingeschlossen wurden, die einseitig 3 Stunden auf 100° erhitzt wurden. Die im anderen Schenkel entstandene Suspension wurde mitsamt dem Äther mit verd. Bromwasserstoffsäure behandelt, die wäßrige Phase alkalisch gemacht und ausgeäthert. Das darin enthaltene 1-Dimethylamino-acenaphthen ging bei 77—81°/0,01 über; Ausbeute 44% d. Th.

$C_{14}H_{15}N$ (197,3) Ber. N 7,10 Gef. N 7,12

Seine ätherische Lösung lieferte ein Pikrat, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 165—166° schmolz.

$C_{20}H_{18}O_7N_4$ (426,4) Ber. N 13,14 Gef. N 12,73

Die Mischprobe mit dem S. 74 beschriebenen 1,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenz[de]isochinolinium-pikrat vom Schmp. 162,5—163° schmolz unscharf bei 145—155°.

Trimethyl-[acenaphthenyl-(1)]-ammonium-bromid. Aus 1-Brom-acenaphthen und Trimethylamin in abs. Äther wurde Trimethyl-[acenaphthenyl-(1)]-ammonium-bromid dargestellt, das nach dem Umlösen aus Äthanol/Äther bei 208,5—209° schmolz.

$C_{15}H_{18}NBr$ (292,2) Ber. Br 27,35 Gef. Br 27,34

Umsetzung. 2 mMol 1-Dimethylamino-acenaphthen in wenig abs. Äther wurden mit 3 mMol einer 1n-Phenyl-lithium-Lösung 4 Tage bei —15° stehen gelassen, wobei die Mischung eine grüne und zum Schluß fast schwarze Färbung annahm. Nach Zersetzung mit Methanol bei —80° destillierte man den Äther zusammen mit dem entstandenen Dimethylamin in eine mit ätherischer Pikrinsäure beschickte Vorlage, wobei sich 0,8 mMol Dimethylammoniumpikrat vom Schmp. 156—158° abschieden (Mischprobe); die Mischung mit dem Pikrat vom 1-Dimethylamino-acenaphthen schmolz bei 138—143°. — Im Destillierkolben verblieb ein dunkelrotes Harz, das in verd. Salzsäure unlöslich war.

Addukt von N-Methyl-isoindol an Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester

Eine Lösung von 1 mMol frisch sublimiertem N-Methyl-isoindol[1]) in 5 ccm absol. Äther und 1,1 mMol Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester[22]) vom Sdp. 83—85°/12,5 ließ man 1 Tag stehen. Nach dem Verjagen des Äthers und Ausziehen des Rückstandes mit Petroläther wurde dieser in wenig Methanol aufgenommen, filtriert und destilliert, wobei das Öl bei 130—140°/0,01 überging. — Da das Addukt nicht erstarrte, wurde seine ätherische Lösung mit Pikrinsäure versetzt und das sich abscheidende Dipikrat aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute an dem bei 159,5—160° schmelzenden Dipikrat 48% d. Th.

$C_{36}H_{30}O_{18}N_8$ (862,7)	Ber.	C 50,12	H 3,51	N 12,99
	Gef.	» 50,30	» 3,73	» 12,89

[21]) J. Amer. chem. Soc. **63**, 204 (1941).

[22]) Dargestellt nach Org. Synth. **32**, 55 (1952).

E) Infrarotspektren

Die Messungen wurden mit einem selbstregistrierenden Doppelstrahl-Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 21 (mit NaCl-Prisma) durchgeführt[2]).

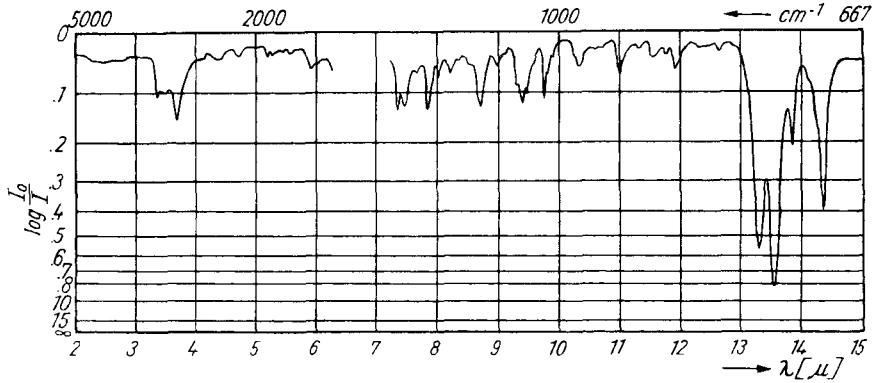


Fig. 3.

1-o-Tolyl-2-benzyl-isoindolin (IV), bzw. *2-o-Methyl-benzhydryl-isoindolin* (VII) in CS_2.

Die Bande bei 14,40 μ ist für monosubstituierte Benzolringe charakteristisch, die stets außerdem eine weitere intensive Bande zwischen 13 und 14 μ liefern. In demselben Bereich zeigen auch o-disubstituierte Benzole eine intensive Absorption. Da hier (Abb. 3) zwei intensive Banden zwischen 13 und 14 μ auftreten, liegt ein o-disubstituiertes neben einem monosubstituierten Benzol vor. Die bei 7,35 μ befindliche Bande ist der symmetrischen Deformationsschwingung einer Methylgruppe zuzuordnen.

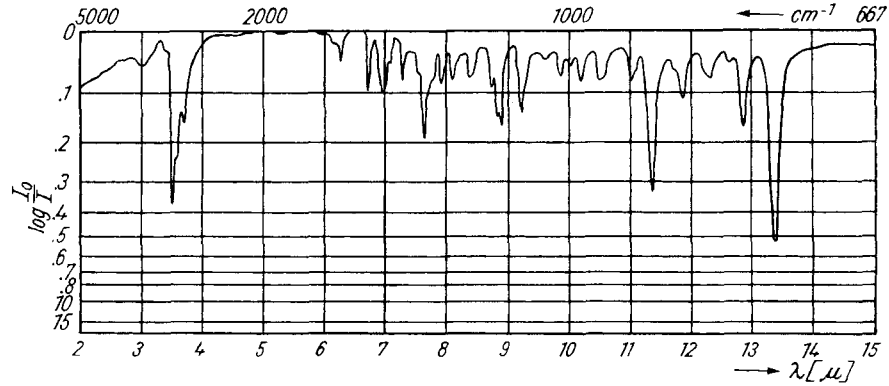


Fig. 4.

1,2-Pentamethylen-5,6-benzo-isoindolin, eingepreßt in KBr.

Das Fehlen intensiver Banden bei 10 und 11 μ beweist die Abwesenheit der Vinyl-gruppierung. Da ferner keine intensiven Banden in den für verschieden substituierte Olefine charakteristischen Bereichen[23]) auftreten, ist auch das Vorliegen eines anderen Olefintypus auszuschließen.

[23]) Vgl. H. L. McMurry u. V. Thornton, Analytical Chemistry **24**, 318 (1952).

Zur Darstellung von Phenol-α-glykosiden

Von *Burckhardt Helferich* und *Karl-Heinz Jung*[1])

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn)

(Eingegangen am 3. August 1954)

Für die Synthese von α-Glykosiden der Phenole sind verschiedene Methoden bekannt[2]). Aber in einigen Fällen läßt die Ausbeute erheblich zu wünschen übrig und in einzelnen Fällen konnten nur β-Glykoside isoliert werden.

Wie in der vorliegenden Arbeit mitgeteilt wird, lassen sich Acetohalogenosen durch Zusammenschmelzen mit Phenolen bei Gegenwart von $Hg(CN)_2$ unter Entwicklung von Blausäure zu einem Gemisch der Acetylverbindungen von α-und β-Glykosiden kondensieren, in dem die α-Komponente, besonders bei einer Reaktions-Temperatur von 80—100°, oft so überwiegt, daß ihre Isolierung mit brauchbarer Ausbeute gelingt. Es empfiehlt sich, das Phenol im Überschuß, d. h. bis zu drei Mol pro Mol Halogenose, anzuwenden, das $Hg(CN)_2$ in $^1/_2$molarer Menge, wobei ein Überschuß nichts ändert.

$$(CH_3CO)_4 \cdot C_6H_7O_5 \cdot Br + HO \cdot R + {}^1/_2\ Hg(CN)_2 \rightarrow$$
$$(CH_3CO)_4 \cdot C_6H_7O_5 \cdot OR + {}^1/_2\ HgBr_2 + HCN$$

Nach den bisherigen Versuchen gelingt diese Synthese recht gut bei den Phenol-α-d-galaktosiden, deren Acetylverbindungen in der Regel, z. B. in Methanol, schwerer löslich sind als die β-Verbindungen und sich daher leicht von diesen abtrennen lassen. Es wurden die α-Galaktoside des p-Kresols, des p-Äthylphenols, des o-Oxyacetophenons, des p-Nitrophenols und des o-Nitrophenols hergestellt. Die Entacetylierung der zunächst entstehenden Acetylverbindungen macht keine Schwierigkeiten, mit Ausnahme des p-Nitrophenol-α-d-galaktosids, das — unerwarteterweise — akaliempfindlich ist und daher auch Fehlingsche Lösung in der Hitze mäßig schnell reduziert.

Weniger gut gelingt es nach der neuen Methode, α-d-Glucoside herzustellen. Dies liegt z. T. daran, daß die Unterschiede in den Löslichkeiten der α- und der β-Verbindungen ungünstiger liegen und die Isolierung der α-Verbindungen erschweren. Immerhin gelang es, das α-d-Glucosid des p-Äthylphenols rein zu erhalten, das bisher nach keiner der bekannten Methoden darzustellen uns gelang. Auch das o-Oxy-acetophenon-α-d-glucosid konnte gewonnen werden.

---

[1]) Diplomarbeit Karl Heinz Jung, Bonn 1954.

[2]) E. Fischer u. L. v. Mechel, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 2813 (1916); B. Helferich u. E. Schmitz-Hillebrecht Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 378 (1933); K. Sisido, C. A. **30**, 7118 (1936); E. M. Montgomery, N. K. Richtmeyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **64**, 690 (1942); M. B. Lindberg, Acta chem. scand. **4**, 49 (1950).

Dagegen ergab das Thymol auch nach der neuen Methode bei Galaktose wie bei Glucose nur die β-Verbindung.

Die neue Methode stellt demnach eine — vielleicht in manchen Fällen wertvolle — Ergänzung der bisherigen Methoden dar, α-Glykoside von Phenolen zu gewinnen.

Um zu entscheiden, ob sich bei der Kondensation unter dem Einfluß von $Hg(CN)_2$ zunächst β-Glykoside bilden, die nachträglich durch noch vorhandenes $Hg(CN)_2$ oder durch das bei der Reaktion entstandene $HgBr_2$ umgelagert werden, wurde ein Tetra-acetyl-β-d-galaktosid bei Gegenwart von überschüssigem Phenol der Einwirkung von $Hg(CN)_2$ und von $HgBr_2$ unter den Bedingungen der Synthese ausgesetzt: Es konnte nur β-Verbindung wieder isoliert werden. Offenbar spielt die Umlagerung für die Reaktion keine Rolle, trotzdem bei niedrigerer Temperatur, vor allem auch im Lösungsmittel, vorwiegend oder ausschließlich β-Verbindung entsteht. In einem geeigneten Lösungsmittel in der Hitze, z. B. in siedendem Nitromethan, konnte die α-Verbindung der Galaktose mit p-Kresol in der gleichen Ausbeute wie in der Schmelze gewonnen werden.

Die spezifischen Drehungen der neu hergestellten α-Glykoside entsprechen, soweit die dazugehörigen β-Glykoside bekannt sind, den Hudsonschen Regeln.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Unterstützung dieser Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Tetra-acetyl-p-kresol-α-d-galaktosid (I)

Unter Ausschluß von Feuchtigkeit ($CaCl_2$-Rohr) werden 4,1 g Acetobromgalaktose (0,01 Mol) und 2,7 g (0,025 Mol) p-Kresol zusammengeschmolzen und zu der 80° warmen Schmelze 1,26 g $Hg(CN)_2$ (0,005 Mol) feingepulvert zugegeben. Bei weiterem Erhitzen auf etwa 100° löst sich beim Umschütteln das Quecksilbersalz plötzlich fast vollständig auf unter Entwicklung von Blausäure und die Mischung färbt sich tiefrot. Es wird 1 Stunde auf 100° erhitzt; nach dem Abkühlen der Schmelze wird diese durch Aufnehmen mit 8 ccm Essigester und langsames Fällen mit etwa 45 ccm Benzol von einem flockig-klebrigen gelblichen Produkt (Hg-Salze u. a. ?) befreit und die Benzollösung 3- bis 4-mal mit je 30 ccm n-NaOH, dann mit 40 ccm Wasser gewaschen. Eine bei der ersten Behandlung mit NaOH ausfallende feste Substanz behindert die Phasentrennung, doch kann diese durch Zentrifugieren erzielt werden. Die orange Benzollösung wird nach Trocknen mit $CaCl_2$ i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand, ein rotbrauner Sirup, in 5—6 ccm heißem Methanol gelöst. Im Lauf von einigen Stunden kristallisiert bei etwa 0° die Tetra-acetyl-Verbindung des α-Galaktosids aus. Zur vollständigen Reinigung wird sie aus wenig Methanol umkristallisiert. Ausbeute 1,9 g, 43% d. Th. Die Substanz schmilzt bei 141—142°.

$C_{21}H_{26}O_{10}$ (438,42) Ber. C 57,53 H 5,98
Gef. » 57,79 » 5,93

$[\alpha]_D^{23} = +2{,}65 \times 5{,}0 / 0{,}0748 \times 1{,}0 = +177{,}1°$ ($CHCl_3$).

Die Substanz ist nur mäßig löslich in kaltem Methanol (Unterschied von der β-Verbindung), leicht löslich in Äther, Aceton, Benzol, Essigester und Eisessig, sehr leicht in Chloroform.

p-Kresol-α-d-galaktosid (Ia)

Zur Entacetylisierung wird die Tetra-acetylverbindung (4,38 g) in 50 ccm abs. Methanol mit 1,5 ccm einer etwa n/10-Na-methylatlösung 4 Min. rückgekocht, die kalte Lösung filtriert, eingedampft und der nach kurzer Zeit durch Reiben kristalline Rückstand nach dem Trocknen aus 15 ccm Wasser umkristallisiert. Ausbeute 2,5 g, 92% d. Th., in feinen hygroskopischen Nädelchen, die bei 144,5—145,5° schmelzen.

$C_{13}H_{18}O_6$ (270,27) Ber. C 57,76 H 6,71
Gef. » 57,34 » 6,65

$[\alpha]_D^{20} = +5{,}03 \times 5{,}0/0{,}1203 \times 1{,}0 = +209{,}3°$ (Wasser).

Die Verbindung ist leicht löslich in Methanol und Aceton, mäßig in Wasser und Essigester, schwer bis unlöslich in Benzol-Eisessig, Äther, Chloroform und Petroläther.

Nach der gleichen Methode konnte das Tetra-acetyl-p-äthylphenol-α-d-galaktosid II. gewonnen werden. Ausbeute (bei dem gleichen Ansatz) 1,7 g, 37,5% d. Th. Schmp. der aus 6 ccm Methanol in Prismen kristallisierenden Substanz 121—122°.

$C_{22}H_{28}O_{10}$ (452,44) Ber. C 58,4 H 6,24
Gef. » 58,17 » 6,13

$[\alpha]_D^{23} = +2{,}9 \times 5{,}0/0{,}0807 \times 1{,}0 = +177{,}4°$ ($CHCl_3$).

Die Löslichkeiten sind denen der p-Kresolverbindung sehr ähnlich.

Auch die Entacetylierung wurde in der gleichen Weise, wie beim p-Kresol-α-galaktosid beschrieben, durchgeführt. Das aus 9 ccm Wasser umkristallisierte p-Äthylphenol-α-d-galaktosid bildet seidig glänzende seifige Nadeln. Ausbeute über 93% d. Th. (2,65 g aus 4,52 g Tetra-acetylverbindung). Schmp. 146—147,5°.

$C_{14}H_{20}O_6$ (284,3) Ber. C 59,14 H 7,09
Gef. » 58,84 » 6,98

$[\alpha]_D^{20} = +3{,}10 \times 5{,}0/0{,}0784 \times 1{,}0 = +197{,}8°$ (Wasser).

Die Löslichkeiten sind denen der p-Kresol-verbindung sehr ähnlich.

Tetra-acetyl-o-oxyacetophenon-α-d-galaktosid (III)

Die Kondensation war die gleiche wie bei dem p-Kresol. Nur wurde die Schmelztemperatur etwas niedriger gewählt (etwa 75°) und ebenso die Kondensationstemperatur (85°). Die Aufarbeitung war die gleiche. Aus 4,1 g Acetobromgalaktose (0,01 Mol) und 4,1 g o-Oxyacetophenon (0,03 Mol) mit 1,26 g $Hg(CN)_2$ (0,005 Mol) konnten so nach dem Umkristallisieren aus 6 ccm Methanol 0,9 g der Verbindung, 20% d. Th., gewonnen werden, in Prismen, die bei 127—128° schmelzen.

$C_{22}H_{26}O_{11}$ (466,43) Ber. C 56,65 H 5,62
Gef. » 56,84 » 5,69

$[\alpha]_D^{19} = +2{,}63 \times 5{,}0/0{,}0738 \times 1{,}0 = +178{,}2°$ ($CHCl_3$).

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Chloroform, leicht in Äther, Aceton, Eisessig, Essigester und Benzol, mäßig in kaltem Methanol, so gut wie unlöslich in Wasser und Petroläther.

o-Oxyacetophenon-α-d-galaktosid (IIIa)

Die Entacetylierung erfolgt in der gleichen Weise wie bei den schon beschriebenen α-d-Galaktosiden. Nach dem Umkristallisieren aus 6 ccm Wasser, bei Ein-

satz von 4,66 g der Tetra-acetylverbindung erhält man 2,7 g des freien Galaktosids, 90% d. Th., vom Schmp. 138—139°.

$C_{14}H_{18}O_7$ (298,28) Ber. C 56,37 H 6,08
Gef. » 56,01 » 6,06

$[\alpha]_D^{20} = +5{,}25 \times 5{,}0 / 0{,}0767 \times 1{,}0 = +342°$ (Wasser).

Die Löslichkeit ist denen der schon beschriebenen freien α-d-Galaktoside sehr ähnlich.

Tetra-acetyl-p-nitrophenol-α-d-galaktosid (IV)

Die Kondensation aus Acetobromgalaktose (4,1 g = 0,01 Mol), p-Nitrophenol (3,48 g = 0,025 Mol) und $Hg(CN)_2$ (1,3 g = 0,005 Mol) wird durchgeführt, wie es beim p-Kresol beschrieben ist, ebenso die Aufarbeitung. Nach dem 2-maligen Umkristallisieren aus 5 ccm, bzw. 3,5 ccm, Methanol ergibt sich eine Ausbeute von 1,5 g, 32% d. Th., vom Schmp. 129—130°.

$C_{20}H_{23}O_{12}N$ (469,39) Ber. C 51,17 H 4,94 N 2,98
Gef. » 50,97 » 4,91 » 2,98

$[\alpha]_D^{21} = +3{,}75 \times 10{,}0 / 0{,}0871 \times 2{,}0 = +275°$ ($CHCl_3$).

Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Chloroform und Essigester, leicht in Äther, Aceton, Benzol und Eisessig, mäßig in kaltem Methanol, unlöslich in Wasser und Petroläther.

Auch die ganz reine Substanz reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze, im Gegensatz zu den bisher beschriebenen α-d-Galaktosiden.

p-Nitrophenol-α-d-galaktosid (IV a)

Die Entacetylierung wurde nach der beim p-Kresol angegebenen Methode durchgeführt. Wegen der Alkaliempfindlichkeit des Galaktosids ist die Ausbeute schlechter und beträgt nur etwa 43%. Sie kann vermutlich durch Verwendung milderer Entacetylierungsmethoden erhöht werden. Die Substanz schmilzt bei 82—84°.

$C_{12}H_{15}O_8N$ (301,25) Ber. C 47,83 H 5,02 N 4,65
Gef. » 47,40 » 5,23 » 4,75

$[\alpha]_D^{20} = +7{,}13 \times 5{,}0 / 0{,}1167 \times 1{,}0 = +305{,}5°$ (Wasser).

Die Substanz ist leicht löslich in Methanol und Aceton, mäßig in Wasser und Essigester, schwer in Benzol und Eisessig, unlöslich in Chloroform und Petroläther. Sie ist an der Luft nicht haltbar (allmähliche Verfärbung) und reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze.

Tetra-acetyl-o-nitrophenol-α-d-galaktosid (V)

Die Kondensation und Aufarbeitung erfolgte wie beim p-Kresol beschrieben. Nur wurde die Temperatur etwas niedriger bei etwa 90° gehalten. Ein Ansatz aus 4,1 g Acetobromgalaktose (0,01 Mol), 3,48 g (0,025) Mol) und 1,3 g (0,005 Mol) $Hg(CN)_2$ ergab nach dem Umkristallisieren aus etwa 4 ccm Methanol eine Ausbeute von 0,51 g, 10% d. Th. Schmp. 169—170°.

$[\alpha]_D^{19} = +1{,}31 \times 5{,}0 / 0{,}035 \times 1{,}0 = +187{,}9°$ ($CHCl_3$).

Die Löslichkeit ist ähnlich wie die der p-Verbindung (s. o.). Im Gegensatz zu dieser reduziert das o-Derivat Fehlingsche Lösung aber erst nach saurer Hydrolyse.

*Tetra-acetyl-thymol-β(?)-d-*galaktosid (VI)

Die Kondensation des Thymols mit Acetobromgalaktose wird wie beim p-Kresol (I) beschrieben, durchgeführt. Nur wird die Temperatur vor Zugabe des $Hg(CN)_2$ etwas niedriger gehalten, bei etwa 75°, nach der Zugabe ebenso bei etwa 85—90°. Auch die Aufarbeitung erfolgt auf die gleiche Weise. Dabei konnten

als kristalline Substanz nur etwa 14% d. Th. (0,7 g aus 4,1 g Acetobromgalaktose) der Tetra-acetyl-ß(?)-Verbindung isoliert werden. Die Löslichkeit ist etwa die der p-Kresol-α-Verbindung. Die Substanz schmilzt bei 142—143°.

$[\alpha]_D^{19} = +10{,}33 \times 5{,}0 / 0{,}0433 \times 1{,}0 = +10{,}3°$ ($CHCl_3$).

$C_{24}H_{32}O_{10}$ (480,50)	Ber. C 59,99	H 6,71
	Gef. » 59,90	» 6,68

Die sterische Einheitlichkeit der Substanz (Beimengung von α-Verbindung) ist nicht gesichert.

Tetra-acetyl-p-äthylphenol-α-d-glucosid (VII)

Die Kondensation von p-Äthylphenol mit Acetobromglucose und $Hg(CN)_2$ wurde, wie bei dem Tetra-acetyl-α-d-Galaktosid (II) beschrieben, mit den gleichen Mengen durchgeführt. Nur war die Temperatur zunächst nur etwa 75° und wurde dann auch nur auf etwa 80° gehalten. Die Isolierung erfolgte auf die gleiche Weise. Beim Kristallisieren des sirupösen Rückstandes aus 6 ccm Methanol und Umkristallisieren aus 4 ccm Methanol erhält man zunächst 0,9 g (19,5% d. Th.) der β-Verbindung vom Schmp. 146—147°.

$[\alpha]_D^{19} = -0{,}50 \times 5{,}0 / 0{,}1567 \times 1{,}0 = -15{,}9°$ ($CHCl_3$).

Aus der Mutterlauge der rohen β-Verbindung konnten durch Einengen auf etwa die Hälfte beim Aufbewahren bei etwa 0° eine erneute Kristallisation erzielt werden, deren Drehung ($[\alpha]_D^{19} = +134{,}97°$) auf ein an α-Verbindung reiches Gemisch von α- und β-Verbindung schließen ließ. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus wenig Metanhol konnten schließlich aus der letzten Mutterlauge 0,13 g Kristalle vom Schmp. 69,5—71° der α-Verbindung isoliert werden, deren Schmp. und Drehung sich bei weiterem Umkristallisieren nicht mehr änderte.

$[\alpha]_D^{20} = +2{,}9 \times 5{,}0 / 0{,}0968 \times 1{,}0 = +150°$ ($CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}O_{10}$ (452,44)	Ber. C 58,40	H 6,24
	Gef. » 58,25	» 6,10

Die Löslichkeit ist ähnlich wie die des Galaktosids.

Tetra-acetyl-o-Oxyacetophenon-α-d-glucosid (VIII)

Kondensation und Aufarbeitung wurde nach Art und Menge, wie bei dem p-Äthylphenol (VII) beschrieben, durchgeführt. Der nach dem Verdampfen der Benzol-Lösung hinterbleibende Sirup wurde aus 5 ccm Methanol kristallin erhalten und aus 4 ccm Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,7 g (15% d. Th.) in Nadeln vom Schmp. 110—111°.

$[\alpha]_D^{19} = +2{,}51 \times 5{,}0 / 0{,}0750 \times 1{,}0 = +167{,}5°$ ($CHCl_3$).

$C_{22}H_{26}O_{11}$ (466,43)	Ber. C 56,65	H 5,62
	Gef. » 56,95	» 5,74

Die Löslichkeiten sind denen des Galaktosids ähnlich.

o-Oxyacetophenon-α-d-glucosid (VIII a)

Die Entacetylierung von VIII mit Methanol und wenig Na-methylat durch 3 Min. langes Rückkochen ergab feine watteartige Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser (7 ccm für 4,66 g) bei 169—170° u. Zers. schmelzen.

$[\alpha]_D^{20} = +5{,}25 \times 5.0 / 0{,}1671 \times 1{,}0 = +157{,}1°$ (Wasser).

$C_{14}H_{18}O_7$ (298,28)	Ber. C 56,37	H 6,08
	Gef. » 56,39	» 6,18

Untersuchungen über Stilbene. I. Mitt.: 4′-Methoxy- und 4,4′-Dimethoxy-α-acetaminostilbene

Von *Günther Drefahl* und *Manfred Hartmann*

(Aus dem Institut für Organ. Chemie und Biochemie der Friedrich Schiller-Universität Jena)

(Eingelaufen am 17. Juli 1954)

Die Auffindung der mitosehemmenden Wirkung geeignet substituierter 1,2-Diphenyläthylamine (Stilbylamine) von Lettré[1]) war der Anlaß zu zahlreichen Untersuchungen, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Konstitution und Mitosegiftwirkung befaßten. Da bisher der Einfluß verschiedener Kernsubstituenten auf die Wirksamkeit des Stilbylamins eingehend untersucht wurde[2]), lag für uns im Rahmen der Arbeiten über Stilbene die Frage nahe, ob der Übergang vom gesättigten Dibenzylsystem in ein ungesättigtes Stilbensystem einen Einfluß auf die biologische Wirksamkeit ausüben würde. Die Untersuchung dieser Frage erschien im Hinblick auf die α-Phenylzimtsäurenitrile, die sich hinsichtlich ihrer Substitution und Wirksamkeit weitgehend wie die Stilbylamine verhalten und bei denen die Hemmwirkung beim Übergang zum gesättigten Nitril erlischt[3]), von Interesse. Auf Grund der Empfindlichkeit der α-Aminostilbene erstreckten sich die folgenden Untersuchungen auf deren beständigere N-Acetylverbindungen, deren Enaminstruktur durch die Untersuchungen von Krabbe[4]) als gesichert angesehen werden kann.

Um das Verhältnis kennenzulernen, das zwischen Konstitution und Wirksamkeit bei α-Acetaminostilbenen besteht, erfolgte eine Substitution an den Benzolkernen durch Methoxylgruppen, deren Vorhandensein sich bereits für die Hemmwirkung der Stilbylamine als notwendig erwiesen hatte. Im Hinblick auf die Bedeutung der Brückensubstitution bei den östrogen wirksamen Stilbenverbindungen erschien darüber hinaus ein Ersatz des letzten Wasserstoffatoms der Äthylenbrücke durch Alkyl- bzw. Arylreste von Interesse.

Die Synthese derartiger Verbindungen ließ sich durch Dehydratation geeignet substituierter 1,2-Diphenyl-2-acetaminoäthanole erreichen. Bei der als Modell durchgeführten Dehydratation des d,l-threo-1,2-Diphenyl-2-acetaminoäthanols konnte die Feststellung gemacht werden, daß durch Erhitzen mit Jod in Xylol das bei 197°

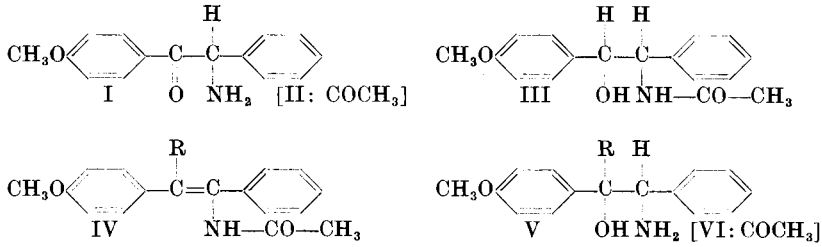
[1]) H. Lettré, M. Albrecht u. H. Fernholz, Naturwissenschaften **29**, 390 (1941).

[2]) H. Lettré, Angew. Chem. **63**, 423 (1951).

[3]) H. Lettré, W. Haede u. L. Schäfer, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **289**, 300 (1952).

[4]) W. Krabbe, A. Seher u. E. Polzin, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1901 (1941).

schmelzende α-Acetaminostilben erhalten wurde, dessen Darstellung bereits von Ectors[5]) durch Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf Benzonitril und nachfolgender Acetylierung erfolgte. Die von Krabbe[4]) beschriebene Form vom Schmp. 176° ließ sich durch Erhitzen mit Jod in Xylol in die höherschmelzende Form umlagern, woraus die Annahme erwuchs, daß es sich hierbei um das Vorliegen von *cis-trans*-Isomeren handelt.



R=H, CH_3—, C_2H_5—, C_6H_5—, (p) $CH_3O \cdot C_6H_4$—

Ausgehend vom 4′-Methoxydesylbromid wurde durch Aminierung sowohl mit Phthalimidkalium als auch mittels Urotropin 4′-Methoxydesylamin-hydrochlorid (I) dargestellt, das sich mit der nach Pollak und Curtin[6]) durch Reduktion von 4′-Methoxy-α-oximinodesoxybenzoin erhaltenen Verbindung als identisch erwies. Das durch Acetylierung daraus erhaltene 4′-Methoxy-N-acetyl-desylamin (II) ließ sich durch Reduktion nach Meerwein-Ponndorf mit Aluminiumisopropylat in das 1-(p-Methoxyphenyl)-2-phenyl-2-acetaminoäthanol (III) überführen, wobei in Übereinstimmung mit den bereits von Lutz[7]) gemachten Beobachtungen das bevorzugte Auftreten nur eines der theoretisch möglichen Diastereomeren festgestellt wurde. Die Dehydratation dieser Verbindung konnte durch Erhitzen mit Jod in Xylol erreicht werden, wobei neben geringen Mengen 4-Methoxy-desoxybenzoin das 4′-Methoxy-α-acetaminostilben (IV) erhalten wurde. Der Beweis für dessen Konstitution wurde durch die katalytische Hydrierung zum α-Phenyl-β-(4-methoxyphenyl)-N-acetyläthylamin geführt. Das Auftreten des 4-Methoxydesoxybenzoins wird verständlich, wenn man eine Verseifung des 4′-Methoxy-α-acetaminostilbens unter den angewandten Versuchsbedingungen zum entsprechenden α-Aminostilben annimmt, dessen Hydrolyse dann über die Stufe des tautomeren Imids zum Keton führt.

[5]) Bull. Acad. roy. Belgique [5] **10**, 347 (1924).
[6]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 964 (1950).
[7]) R. E. Lutz, J. A. Freek u. R. S. Murphy, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2018 (1948).

Zur Darstellung β-alkylierter bzw. arylierter 4'-Methoxy-α-acetaminostilbene wurden die durch Einwirkung von Alkyl- bzw. Arylmagnesiumhalogeniden auf 4'-Methoxydesylamin-hydrochlorid (I) erhältlichen 1-(p-Methoxyphenyl)-1-alkyl- bzw. 1-aryl-2-phenyl-2-aminoäthanole (V) in Form ihrer N-Acetylverbindungen (VI) zu den gesuchten Stilbenverbindungen (IV) dehydratisiert. Für die Isolierung einheitlicher Verbindungen ist dabei das Einhalten einer bestimmten Dehydratationsdauer von ausschlaggebender Bedeutung. Auf diesem Wege wurden die β-Methyl-, Äthyl-, Phenyl- und Anisylderivate des 4'-Methoxy-α-acetaminostilbens erhalten. Die Darstellung des 4'-Methoxy-α-acetamino-β-phenylstilbens ließ sich durch Dehydratation beider diastereomerer d,l-1,2-Diphenyl-1-(p-methoxyphenyl)-2-acetaminoäthanole erzielen, die einerseits durch Einwirkung von p-Methoxyphenylmagnesiumbromid auf Desylamin und andererseits durch Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf 4'-Methoxydesylamin und anschließender Acetylierung erhältlich waren.

Analog wurde 4,4'-Dimethoxy-α-acetaminostilben durch Dehydratation des 1,2-Di-(p-methoxyphenyl)-2-acetaminoäthanols erhalten. Die Möglichkeit einer bei der Wasserabspaltung erfolgten Oxazolinbildung, die bei Anwendung saurer Dehydratationsmittel unter Zurückdrängung der Acylvinylamin-Bildung beobachtet wurde[8]), war hierbei ausgeschlossen, da durch Verseifung des Dehydratationsproduktes mit alkoholischer Salzsäure Desoxyanisoin erhalten wurde.

Das zur Darstellung β-substituierter 4,4'-Dimethoxy-α-acetaminostilbene erforderliche 4,4'-Dimethoxydesylamin ließ sich aus dem α-Bromdesoxyanisoin erhalten, dessen Darstellung durch Bromierung von Desoxyanisoin in Tetrachlorkohlenstoff erfolgte. Da unter den angewandten Versuchsbedingungen keine Umsetzung mit Urotropin erzielt werden konnte, erfolgte dessen Aminierung mit Phthalimidkalium. Zur gleichen Verbindung führte auch die Reduktion des Anisilmonoxims mit Zinn(II)-chlorid in alkoholischer Salzsäure.

Durch Umsetzung mit Äthyl- bzw. Phenylmagnesiumbromid wurden daraus 1,2-Di-(p-methoxyphenyl)-1-äthyl- bzw. 1-phenyl-2-aminoäthanole gewonnen, die sich nach anschließender N-Acetylierung in die β-Äthyl- bzw. Phenylderivate des 4,4'-Dimethoxy-α-acetaminostilbens dehydratisieren ließen.

Über die sterischen Verhältnisse der als Zwischenstufen umgesetzten substituierten Aminoäthanole wird an anderer Stelle berichtet werden.

[8]) W. Krabbe, W. Eisenlohr u. H. G. Schöne, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 657 (1940).

4'-Methoxy-α-acetaminostilben sowie seine β-Alkyl- und Arylverbindungen zeigen am Mäuse-Ascites-Tumor eine deutliche zellteilungshemmende Wirkung.

Beschreibung der Versuche

α-Acetaminostilben

3,6 g d,l-threo-1,2-Diphenyl-2-acetaminoäthanol[9]) wurden in 50 ccm Xylol mit einigen Kristallen Jod 5 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei allmählich Wasser und etwas Xylol abdestillierten. Die Lösung wurde noch heiß mit Natriumthiosulfatlösung geschüttelt, über Nacht stehengelassen und die abgeschiedenen Kristalle aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 1,7 g (51%); farblose Kristalle, Schmp. 196—197°.

1,0 g des nach Krabbe[4]) dargestellten N-Acetyl-(α-β-diphenylvinyl)-amins vom Schmp. 174—176° wurden in 30 ccm Xylol mit einem Kristall Jod 2 Stunden am Rückfluß erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Die nach Umkristallisieren aus Methanol erhaltenen Kristalle vom Schmp. 197° zeigten mit der vorstehenden Verbindung keine Depression.

$C_{16}H_{15}ON$ (237,3)	Ber.	C 80,98	H 6,37	N 5,90
	Gef.	» 81,12	» 6,39	» 6,04

4'-Methoxy-α-phthalimidodesoxybenzoin

20 g 4'-Methoxydesylbromid[10]) wurden mit 12,4 g Phthalimidkalium drei Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und die erhärtete Schmelze mit Wasser ausgekocht. Nach Verreiben mit kalter 2n-Natronlauge wurde mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 18 g (60%); farblose Kristalle, Schmp. 164°.

$C_{23}H_{17}O_4N$ (371,4)	Ber.	C 74,38	H 4,61	N 3,77
	Gef.	» 74,26	» 4,81	» 3,78

4'-Methoxydesylamin-hydrochlorid (I)

a) 8 g 4'-Methoxy-α-phthalimidodesoxyanisoin wurden mit 50 ccm 1n-Natronlauge am Rückfluß bis zur vollständigen Lösung erhitzt und nach dem Abkühlen mit verd. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallene Phthalamidsäure wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 165°.

7 g der so erhaltenen Phthalamidsäure wurden mit 300 ccm konz. Salzsäure bis zur vollständigen Lösung erhitzt und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das zur Entfernung gelöster Phthalsäure mit Äther ausgeschüttelte Filtrat lieferte nach Einengen i. V. Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 240—241° (u. Zers.) schmolzen. Ausbeute 2,5 g (54%).

b) In eine Lösung von 37,7 g 4'-Methoxydesylbromid in 120 ccm alkoholfreiem Chloroform wurden unter Rühren 17,5 g gepulvertes Urotropin eingetragen. Nach einigen Stunden begann die Ausscheidung des Urotropin-Adduktes, das nach zweitägigem Rühren bei Zimmertemperatur abgesaugt und an der Luft getrocknet wurde. Das Urotropin-Addukt (52 g, Schmp. 132—133° u. Zers.) wurde unter Rühren in eine Mischung von 400 ccm Äthanol und 50 ccm konz. Salzsäure eingetragen und die anfangs klare Lösung 2 Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Das nach Absaugen der Ammoniumsalze erhaltene Filtrat wurde i. V. eingeengt, das Rohprodukt zur Reinigung in Wasser gelöst, filtriert und das mit Sodalösung ausgefällte Aminoketon in Chloroform aufgenommen. Durch Einleiten von HCl in

[9]) H. G. Söderbaum, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 1214 (1896); G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss u. G. Ohegyi, J. org. Chem. **14**, 338 (1949).

[10]) S. S. Jenkins, J. Amer. chem. Soc. **56**, 683 (1934).

die getrocknete Lösung ließen sich 21 g Hydrochlorid (62%) vom Schmp. 240° bis 241° (u. Zers.) erhalten. Für die weiteren Umsetzungen war die Verbindung in dieser Form ausreichend rein.

$C_{15}H_{16}O_2NCl$ (277,8)	Ber.	C 64,86	H 5,81	N 5,04
	Gef.	» 64,64	» 5,89	» 4,94

Acetylderivat (II). 7,6 g des Hydrochlorids von I wurden in 140 ccm Eiswasser gelöst, mit 12 g Acetanhydrid versetzt und unter Rühren sowie Eiskühlung portionsweise Natriumbikarbonat eingetragen, bis keine CO_2-Entwicklung mehr erfolgte. Das flockig ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt und lieferte nach dem Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 137—140°. Ausbeute 5,6 g (70%).

$C_{17}H_{17}O_3N$ (283,3)	Ber.	C 72,06	H 6,05	N 4,94
	Gef.	» 72,16	» 6,06	» 4,78

1-(p-Methoxyphenyl)-2-phenyl-2-acetaminoäthanol (III)

5,5 g der Acetylverbindung II wurden mit 7,5 g Aluminiumisopropylat in 90 ccm abs. Isopropanol 5 Stunden reduziert. Das siedende Gemisch wurde mit 70-proc. Isopropanol versetzt, aufgekocht und das ausgefallene Aluminiumhydroxyd abgesaugt. Nach wiederholtem Waschen mit heißem Isopropanol lieferten die vereinten Filtrate beim Einengen auf 20 ccm farblose Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 174—175° schmolzen. Ausbeute 3,0 g (54%).

$C_{17}H_{19}O_3N$ (285,3)	Ber.	C 71,56	H 6,71	N 4,91
	Gef.	» 71,68	» 6,68	» 5,19

Durch zweistündiges Erhitzen mit 5-proc. Salzsäure, Versetzen mit überschüssigem NH_3 und Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther wurden daraus Nadeln vom Schmp. 103—104° erhalten, die mit dem bereits bekannten Stoff[11]) keine Depression aufwiesen.

4'-Methoxy-α-acetaminostilben (IV)

1,05 g von III wurden mit einigen Kristallen Jod in 25 ccm Xylol 3 Stunden zum Sieden erhitzt, mit Natriumthiosulfatlösung geschüttelt und das abgeschiedene Produkt aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,6 g (61%); farblose Nadeln, Schmp. 164°.

$C_{17}H_{17}O_2N$ (267,3)	Ber.	C 76,38	H 6,41	N 5,24
	Gef.	» 76,36	» 6,38	» 5,36

Durch Einengen der Xylolmutterlauge von IV wurde ein aus Methanol in Blättchen kristallisierender Körper erhalten, der bei 94—95° schmolz und ein Oxim vom Schmp. 132° lieferte, das keine Schmp.-Depression mit dem Oxim des 4-Methoxydesoxybenzoin[12]) aufwies.

α-Phenyl-β-(4-methoxyphenyl)-N-acetyl-äthylamin[13])

0,8 g 4'-Methoxy-α-acetaminostilben wurden in 100 ccm Methanol mit Raney-Nickel bei Normalbedingungen hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff war nach etwa 15 Stunden aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 0,72 g (90%). Farblose Nadeln, Schmp. 149—150°.

$C_{17}H_{19}O_2N$ (269,3)	Ber.	C 75,81	H 7,11	N 5,20
	Gef.	» 75,68	» 6,83	» 5,19

[11]) A. McKenzie u. E. M. Luis, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 797 (1932).
[12]) J. S. Buck u. W. S. Ide, J. Amer. chem. Soc. **54**, 303 (1932).
[13]) H. Lettré u. H. Fernholz, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **278**, 197 (1943).

1-(p-Methoxyphenyl)-1-methyl-2-phenyl-2-aminoäthanol-hydrochlorid

8,0 g 4'-Methoxydesylamin-hydrochlorid wurden unter Eiskühlung allmählich zu einer aus 24,5 g Methyljodid und 4,2 g Mg bereiteten Grignard-Lösung gegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wurde 1 Stunde auf dem Wasserbad zum gelinden Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit Eis und verd. Salzsäure zersetzt. Der beim Versetzen der wäßrigen Phase mit Ammonchlorid und überschüss. NH_3 abgeschiedene Aminoalkohol wurde in Äther aufgenommen und die getrocknete Lösung eingedampft. Aus dem zurückbleibenden gelben Öl (6,3 g) bildete sich beim Versetzen mit alkholischer HCl das kristalline Hydrochlorid, das nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 240—241° schmolz. Ausbeute 5,7 g (68%); farblose Nadeln.

$C_{16}H_{20}O_2NCl$ (293,8)	Ber.	C 65,41	H 6,86	N 4,77
	Gef.	» 65,61	» 6,84	» 4,53

Acetylderivat. 4,0 g des vorstehend beschriebenen, öligen Aminoalkohols wurden mit 18 ccm Acetanhydrid bis zum Eintritt der Lösung schwach erwärmt und das nach dem Erkalten abgeschiedene Produkt aus Methanol umkristallisiert. Durch Versetzen der Mutterlauge mit Wasser und mehrstündiges Stehen wurde eine weitere Menge Acetylprodukt erhalten. Ausbeute 3,2 g (70%); farblose Nadeln, Schmp. 187°.

$C_{18}H_{21}O_3N$ (299,4)	Ber.	C 72,22	H 7,07	N 4,68
	Gef.	» 72,15	» 7,30	» 4,78

4'-Methoxy-α-acetamino-β-methylstilben

1,8 g 1-(p-Methoxyphenyl)-1-methyl-2-phenyl-2-acetaminoäthanol wurden in 30 ccm Xylol mit einigen Kristallen Jod 3 Stunden dehydratisiert und wie beschrieben aufgearbeitet. Farblose Nadeln aus Benzol; Schmp. 169—170°. Ausbeute 0,8 g (48%).

$C_{18}H_{19}O_2N$ (281,3)	Ber.	C 76,84	H 6,81	N 4,98
	Gef.	» 76,90	» 6,88	» 4,91

In analoger Versuchsreihe wurden dargestellt:

1-(p-Methoxyphenyl)-1-äthyl-2-phenyl-2-aminoäthanol-HCl

Aus 7,4 g 4'-Methoxydesylamin-HCl (I) durch Umsetzung mit einer aus 17,4 g Äthylbromid und 3,8 g Mg bereiteten Grignard-Lösung. Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 235—236° (u. Zers.); Ausbeute 4,7 g (57%).

$C_{17}H_{22}O_2NCl$ (307,8)	Ber.	C 66,33	H 7,21	N 4,55
	Gef.	» 66,41	» 7,41	» 4,55

Acetylderivat. Farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 166°.

$C_{19}H_{23}O_3N$ (313,3)	Ber.	C 72,82	H 7,40	N 4,47
	Gef.	» 72,72	» 7,39	» 4,49

4'-Methoxy-α-acetamino-β-äthylstilben

Durch 4-stündiges Dehydratisieren von 2,5 g 1-(p-Methoxyphenyl)-1-äthyl-2-phenyl-2-acetaminoäthanol mit Jod in 40 ccm Xylol. Ausbeute 1,3 g (55%) farblose Nadeln aus Methanol, Schmp. 179—180°.

$C_{19}H_{21}O_2N$ (295,4)	Ber.	C 77,27	H 7,17	N 4,74
	Gef.	» 77,37	» 7,27	» 4,87

Diastereomere d,l-1,2-Diphenyl-1-(p-methoxyphenyl)-2-acetamino-äthanole

a) 4,2 g d,l-1,2-Diphenyl-1-(p-methoxyphenyl)-2-aminoäthanol vom Schmp. 161—162°[14]) wurden mit 20 ccm Acetanhydrid bis zur eingetretenen Lösung schwach erwärmt und das nach dem Erkalten auskristallisierte Produkt aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 230°.

$C_{23}H_{23}O_3N$ (361,4)	Ber. C 76,43	H 6,42	N 3,88
	Gef. » 76,23	» 6,50	N 3,86

b) Durch Acetylieren des d,l-1,2-Diphenyl-1-(p-methoxyphenyl)-2-aminoäthanol vom Schmp. 145° [6]). Farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 205—206°.

$C_{23}H_{23}O_3N$ (361,4)	Ber. C 76,43	H 6,42	N 3,88
	Gef. » 76,42	» 6,42	» 3,97

4'-Methoxy-α-acetamino-β-phenylstilben

Durch 7-stündiges Dehydratisieren von 2,5 g 1,2-Diphenyl-1-(p-methoxyphenyl)-2-acetaminoäthanol mit Jod in 50 ccm Xylol. Farblose Nadeln aus Benzol, Schmp. 184—185°, Ausbeute 1,5 g (63%).

$C_{23}H_{21}O_2N$ (343,41)	Ber. C 80,44	H 6,16	N 4,08
	Gef. » 80,48	» 6,36	» 4,08

1,1-Di-(p-methoxyphenyl)-2-phenyl-2-aminoäthanol

Aus 8 g 4'-Methoxydesylamin-HCl (I) durch Umsetzung mit einer aus 29,5 g Bromanisol und 3,8 g Mg bereiteten Grignard-Lösung. Das nach der üblichen Zersetzung ausfallende rotgefärbte Hydrochlorid wurde abgesaugt, mit verd. HCl, Wasser und Äther gewaschen, in heißem Wasser gelöst und mit Kohle behandelt. Nach der Filtration ließ sich durch NH_3 der Aminoalkohol fällen. Farblose Nadeln aus Methanol. Schmp. 151—152°, Ausbeute 6 g (60%).

$C_{22}H_{23}O_3N$ (349,41)	Ber. C 75,62	H 6,64	N 4,01
	Gef. » 75,44	» 6,50	» 3,98

Acetylderivat. Farblose Nadeln aus Benzol, Schmp. 212°.

$C_{24}H_{25}O_4N$ (391,5)	Ber. C 73,63	H 6,44	N 3,58
	Gef. » 73,72	» 6,67	» 3,58

4'-Methoxy-α-acetamino-β-(p-methoxyphenyl)-stilben

Durch 5-stündiges Dehydratisieren von 2,0 g vorsteh. Acetylverbindung mit Jod in 60 ccm Xylol. Farblose Nadeln aus Benzol, Schmp. 167—168°, Ausbeute 1,2 g (63%).

$C_{24}H_{23}O_3N$ (373,4)	Ber. C 77,19	H 6,21	N 3,75
	Gef. » 77,48	» 6,00	» 3,72

4,4'-Dimethoxy-α-acetaminostilben

Durch 3-stündiges Dehydratisieren von 1,7 g 1,2-Di-(p-methoxyphenyl)-2-acetaminoäthanol[15]) mit Jod in 40 ccm Xylol. Farblose Kristalle aus Methanol; Schmp. 158—159°; Ausbeute 1,0 g (62%).

$C_{18}H_{19}O_3N$ (297,34)	Ber. C 72,71	H 6,44	N 4,71
	Gef. » 72,50	» 6,22	» 4,69

Durch 3-stündiges Erhitzen mit alkohol. HCl ließen sich daraus Nadeln erhalten, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 111—112° schmolzen und mit Desoxyanisoin keine Schmp.-Depression zeigten.

---

[14]) A. McKenzie u. A. K. Mills, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1791 (1929).
[15]) J. Read u. J. G. M. Campbell, J. chem. Soc. [London] **1930**, 2676.

α-Bromdesoxyanisoin[16])

20 g Desoxyanisoin wurden in 700 ccm trockenem CCl_4 unter Erwärmen gelöst und bei 30° mit 12,5 g Brom unter Rühren tropfenweise versetzt. Nach Ausschütteln mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wurde i. V. eingeengt. Nach dem Waschen des abgeschiedenen Produktes mit Petroläther wurde aus CCl_4 und anschließend aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 22 g (80%). Farblose Nadeln, Schmp. 104—105°.

$C_{16}H_{15}O_3Br$ (335,2) Ber. Br 23,84 Gef. Br 24,27

α-Phthalimidodesoxyanisoin

Durch 4-stündiges Erhitzen von 5 g α-Bromdesoxyanisoin mit 2,75 g Phthalimidkalium, Auskochen mit Wasser und Behandeln mit kalter Natronlauge. Farblose Kristalle aus Eisessig; Schmp. 137—138°, Ausbeute 3,7 g.

$C_{24}H_{19}O_5N$ (401,4)	Ber.	C 71,81	H 4,77	N 3,49
	Gef.	» 71,59	» 4,83	» 3,54

4,4'-Dimethoxydesylamin-HCl

a) 10,3 g α-Phthalimidodesoxyanisoin wurden mit 60 ccm 1n-Natronlauge bis zur vollständigen Lösung erhitzt, nach dem Abkühlen mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die sich abscheidende Phthalamidsäure aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 154°. 10 g der so erhaltenen Phthalamidsäure lieferten beim Erhitzen mit 400 ccm konz. HCl 2,5 g (32%) 4,4'-Dimethoxydesylamin-Hydrochlorid. Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 258—259° (u. Zers.).

b) 5,0 g Anisilmonoxim[17]) wurden in 45 ccm 96-proc. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 20,3 g Zinn(II)chlorid in 40,5 ccm konz. HCl versetzt. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die klare Lösung unter Eiskühlung in 150 ccm 30-proc. Natronlauge eingerührt, mehrfach mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung nach dem Waschen über Natriumsulfat getrocknet. Durch Einleiten trockener HCl fiel das Chlorhydrat aus, das mit Chloroform gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln, Schmp. 258—259° (u. Zers.). Ausbeute 2,4—2,8 g (45—53%).

$C_{16}H_{18}O_3NCl$ (307,8)	Ber.	C 62,44	H 5,90	N 4,55
	Gef.	» 62,37	» 5,90	» 4,68

1,2-Di-(p-methoxyphenyl)-1-äthyl-2-aminoäthanol-HCl

Aus 8 g 4,4'-Dimethoxydesylamin-HCl durch Umsetzung mit einer aus 20 g Äthylbromid und 4,35 g Mg bereiteten Grignard-Lösung. Der nach der Zersetzung aus der wäßrigen Phase gewonnene ölige Aminoalkohol wurde mit alkoholischer HCl behandelt. Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 229—230° (u. Zers.), Ausbeute 4,4 g (51%).

$C_{18}H_{24}O_3NCl$ (337,8)	Ber.	C 63,99	H 7,16	N 4,15
	Gef.	» 64,19	» 7,11	» 4,32

Acetylderivat. Durch Acetylieren vorstehender Verbindung. Farblose Kristalle. Schmp. 210—212°. Ausbeute 4,0 g (67%).

$C_{20}H_{25}O_4N$ (343,4)	Ber.	C 69,95	H 7,34	N 4,08
	Gef.	» 70,20	» 7,41	» 4,16

[16]) G. Henne u. A. Bruylants, Bull. Soc. chim. Belgique **57**, 320 (1948).
[17]) R. Stierlin, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 379 (1889).

4,4'-Dimethoxy-α-acetamino-β-äthylstilben

Durch Dehydratisieren von 1,8 g des obigen Acetylderivats mit Jod in 50 ccm Xylol (5 Stunden). Gelbe Kristalle aus Äthanol, Schmp. 185—186°, Ausbeute 0,7 g (41%).

$C_{20}H_{23}O_3N$ (325,4)	Ber.	C 73,82	H 7,13	N 4,31
	Gef.	» 73,60	» 7,17	» 4,39

1,2-Di-(p-methoxyphenyl)-1-phenyl-2-aminoäthanol

Aus 12 g 4,4'-Dimethoxydesylamin-HCl durch Umsetzung mit einer aus 36,6 g Brombenzol und 5,9 g Mg bereiteten Grignard-Lösung. Das nach der Zersetzung ausfallende, rotgefärbte Hydrochlorid wurde abgesaugt, mit verd. HCl, Wasser und Äther gewaschen, in heißem Wasser gelöst und mit Kohle behandelt. Nach der Filtration ließ sich durch NH_3 der Aminoalkohol fällen.

Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 139°, Ausbeute 8,2 g (60%).

$C_{22}H_{23}O_3N$ (349,4)	Ber.	C 75,62	H 6,64	N 4,01
	Gef.	» 75,57	» 6,85	» 4,08

Acetylderivat. Durch Acetylieren vorstehender Verbindung. Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 195—196°, Ausbeute 6,2 g (85%).

$C_{24}H_{25}O_4N$ (391,5)	Ber.	C 73,64	H 6,43	N 3,58
	Gef.	» 73,84	» 6,30	» 3,63

4,4'-Dimethoxy-α-acetamino-β-phenylstilben

Durch 7-stündiges Dehydratisieren von 2 g des Acetylderivats mit Jod in 50 ccm Xylol. Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 199°, Ausbeute 1,5 g (80%).

$C_{24}H_{23}O_3N$ (373,4)	Ber.	C 77,19	H 6,21	N 3,75
	Gef.	» 76,98	» 6,20	» 3,92

(Abgeschlossen am 29. September 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 589

MIT 29 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

589. Band

Mitteilungen aus dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr*)

(Eingelaufen am 16. Juli 1954)

Metallorganische Verbindungen XIX[1]): Reaktionen der Aluminium-Wasserstoff-Bindung mit Olefinen

Von *Karl Ziegler, Hans-Georg Gellert, Heinz Martin, Konrad Nagel* und *Josef Schneider*

(Mit 9 Figuren im Text)[2])

Vor kurzem hat der oben zuerst Genannte an anderer Stelle zusammenfassend neuartige Reaktionen beschrieben, die zwischen Aluminiumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid und Aluminium-trialkylen einerseits, Olefinen andererseits, möglich sind[3]). Wir hatten ursprünglich vor, dieser ersten orientierenden Übersicht sobald wie möglich eine geschlossene, erschöpfende Darstellung des

*) Die erste der nachfolgenden Arbeiten war Herrn Prof. Dr. Otto Hahn, Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, Göttingen, zum 75. Geburtstag am 8. März 1954 zugeeignet.

[1]) Mit dieser Arbeit wird — unter Umbenennung — die Serie meiner „Untersuchungen über alkaliorganische Verbindungen" fortgesetzt. Letzte Publikation der Reihe: Liebigs Ann. Chem. **567**, 195 (1950). (K. Ziegler.)

[2]) Die Figuren in dieser und den beiden folgenden Arbeiten wurden von Herrn F. Kienert, Chemotechniker am M.P.I. für Kohlenforschung, gezeichnet.

[3]) Angew. Chem. **64**, 323, 330 (1952). — Brennstoff-Chemie **33**, 193 (1952). Im zweiten Aufsatz ist die Geschichte der Entdeckung der neuen Reaktionen ausführlich beschrieben.

gesamten neuen Gebiets folgen zu lassen, mußten diesen Plan aber aufgeben, als es sich herausstellte, daß er in absehbarer Zeit nicht durchführbar ist. Die Beschäftigung mit der „aluminiumorganischen Synthese" hat uns zu einer solchen Fülle neuer Erkenntnisse geführt, daß die Möglichkeit eines — wenn auch nur vorläufigen — Abschlusses der Arbeiten, je länger wir auf dem Gebiet tätig sind, sich immer weniger abzeichnet. Wir haben uns daher entschlossen, abschnittsweise Teilgebiete ausführlicher bekanntzugeben, und beginnen mit den Reaktionen zwischen Olefinen und Verbindungen, die Wasserstoff an Aluminium gebunden enthalten.

A. Addition von Aluminiumhydrid und Lithiumaluminiumhydrid an aliphatische Olefine

Wir können uns bei der Besprechung dieser Reaktionen mit einem kurzen Überblick begnügen, da die wesentlichen Resultate bereits publiziert sind[3]). Kocht man die üblichen ätherischen Lösungen von Aluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid im offenen Gefäß mit Olefinen unter Rückfluß, so findet in der Regel keine Reaktion statt. Dies ist vermutlich der Grund dafür, daß man die tatsächlich vielfach bestehende Reaktionsmöglichkeit lange Zeit übersehen hat. Im Dimethylfulven und sicher auch in anderen Fulvenen reagiert aber eine Doppelbindung unter diesen Bedingungen oder auch schon in der Kälte.

Geht man jedoch vom festen (allerdings nie ganz ätherfrei zu erhaltenden) Aluminiumhydrid aus und verwendet ein Olefin, das noch eine freie $=CH_2$-Gruppe enthält und einen Siedepunkt von wenigstens 70° hat, so addiert sich beim Erwärmen das Aluminiumhydrid glatt unter Aufsieden des Olefins bzw. weiterer spontaner Temperatursteigerung, und nach kurzer Zeit hat sich das Hydrid unter Bildung von Aluminiumtrialkyl völlig aufgelöst. Bei gasförmigen Olefinen oder solchen von niedrigem Siedepunkt erzielt man im Druckgefäß dasselbe Resultat. Die Reaktionsführung erfordert vor allem bei Olefinen mit Siedepunkten über 100° Vorsicht. Es kann vorkommen, daß noch Anteile des unveränderten Hydrids in der Mischung vorhanden sind, wenn die Temperatur bereits über den Zersetzungspunkt (gegen 100°) des Aluminiumhydrids gestiegen ist. Dann scheidet sich unter Wasserstoffentwicklung Aluminium aus, und die Ausbeute wird schlecht. Das Olefin wird zweckmäßig im Überschuß verwandt, es kann leicht vom Aluminiumtrialkyl abgetrennt werden. Die Reaktionsprodukte sind regelmäßig Mischungen der Aluminiumtrialkyle selbst mit ihren sehr stabilen und thermisch nicht ohne Totalzersetzung zu spaltenden Ätheraten.

Aluminiumhydrid läßt sich bis auf einen Restgehalt von 35—40% vom Äther befreien. Das entspricht im Reaktionsprodukt einem Verhältnis von Aluminiumtrialkyl:Aluminiumtrialkyl-Ätherat von etwa 2:1 bis 3:1. Auseinanderdestillieren der 2 Komponenten ist gelegentlich möglich und von uns am Beispiel des Aluminiumtriisobutyls durchgeführt. Hier gelingt die Trennung leicht, da Aluminiumtriisobutyl offenbar nicht assoziiert, die Siedepunktsdifferenz zum (höher siedenden) Ätherat daher besonders groß ist.

Möglichkeiten, unter Ausnutzung der Addition von Olefinen an Al-H-Bindungen und anderer Reaktionen die Ätherate in ätherfreie Verbindungen überzuführen oder unmittelbar ätherfreie Aluminium-alkyle zu erhalten, werden weiter unten beschrieben.

Es wurde schon angedeutet, daß die Addition nur eintritt, sofern das verwandte aliphatische Olefin eine $=CH_2$-Gruppe hat (wenn man vom Sonderfall der Fulvene absieht), d. h. die Addition läßt sich verwirklichen mit Äthylen, Propylen und höheren α-Olefinen sowie mit Isobutylen und dessen im Methyl substituierten Homologen.

Nimmt man für die Reaktion irgendein Olefin mit mittelständiger Doppelbindung, gibt zur Regulierung des Siedepunkts Hexan zu (ein Kunstgriff, den man auch bei den oben genannten Olefinen verwenden kann) und kocht mit Aluminiumhydrid, so tritt außer einer schließlich vollständigen Zersetzung des Hydrids nichts ein, und ebenso verlaufen Versuche mit unverdünnten derartigen Olefinen und einem Einregulieren der Temperatur auf einige Grade unter den normalen Zersetzungspunkt des Hydrids. Die Zersetzung, die schließlich autokatalytisch zu verlaufen scheint, läßt sich nicht verhindern. Am Verhalten gegenüber Aluminiumhydrid kann man somit mono- und unsymmetrisch disubstituierte aliphatische Äthylene von allen übrigen unterscheiden.

Lithiumaluminiumhydrid verhält sich gegenüber den eben näher charakterisierten Olefintypen dem Aluminiumhydrid analog. Die notwendigen Versuchstemperaturen liegen jedoch bei 110—120°. Man kann in ätherischer Lösung (dann regelmäßig unter Druck) oder auch mit festem (und zweckmäßig fein gepulvertem Lithiumaluminiumhydrid) arbeiten. Bei genügend Äthylen oder α-Olefinen führt die Reaktion schließlich zu *Lithiumaluminiumtetraäthyl* bzw. -tetraalkyl, beim Isobutylen und anderen unsymmetrisch disubstituierten Äthylenen zu Lithiumaluminium-trialkyl-hydriden ($Li\,[Al\,(C_nH_{2n+1})_3\,H]$). Die Produkte — im Prinzip schon bekannt und auch auf anderen Wegen herstellbar — sind in der Regel fest, kristallin, häufig schmelzbar und in indifferenten Lösungsmitteln, zumal in der Wärme, mehr oder weniger löslich. Sie lassen sich, auch wenn ursprünglich in Äther hergestellt, völlig vom Äther befreien. Aliphatische Olefine mit mittelständigen Doppelbindungen

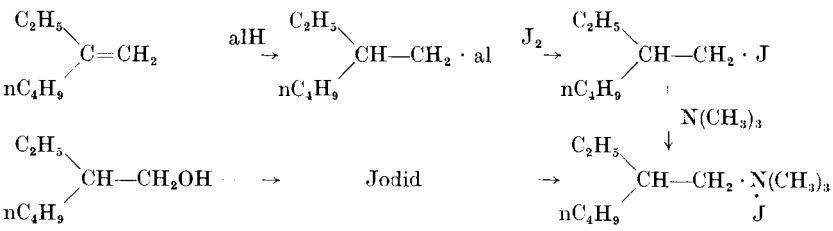
führen beim Erhitzen mit Lithiumaluminiumhydrid lediglich zu Zersetzungen: Lithiumhydrid, Wasserstoff und Aluminium sind deren Produkte.

Unsere Versuche zeigen, daß die Reaktionsfähigkeit der Al-H-Bindung gegenüber Olefinen sinkt, wenn man an das Aluminiumhydrid zusätzlich Lithiumhydrid komplex bindet. Die Wirkung anderer Alkalimetallhydride läßt sich unmittelbar nicht prüfen, da über Natriumaluminiumhydrid bisher nichts Näheres bekannt geworden ist. Wir haben aber im Verlauf unserer Untersuchungen mehrfach Natriumaluminium-trialkylhydride (durch Addition von Natriumhydrid an Aluminiumtrialkyle) in die Hand bekommen und ihr Verhalten gegenüber α-Olefinen geprüft. Die Einlagerung eines 4. Olefinmoleküls erfolgt sehr schwer und erst bei über 160°, während die leichte Bildung der Lithiumaluminiumtetraalkyle aus Lithiumaluminiumhydrid und α-Olefinen bei 110—120° beweist, daß hier auch die letzte Al-H-Bindung unter viel milderen Bedingungen reaktionsfähig ist. Die Komplexverbindungen der verschiedenen Alkalimetallhydride sind somit in der Reaktionsfähigkeit keineswegs einander ähnlich.

Es ist früher an anderer Stelle schon davon die Rede gewesen, daß man durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf die „quartären Salze" leicht beliebige ätherfreie Aluminiumtrialkyle herstellen kann:

$$3\,[R_4Al]Li + AlCl_3 = 3\,LiCl + 4\,AlR_3$$

Die Methode eignet sich zur Herstellung von Aluminiumalkylen aus den entsprechenden Olefinen. Die so gewonnenen Aluminiumverbindungen enthalten stets ganz überwiegend (um 99%, vgl. weiter unten) primäre Reste. In Anbetracht des so sehr verschiedenen Verhaltens der Olefine mit mittelständiger und endständiger Doppelbindung gegenüber dem Aluminiumhydrid kann das nicht anders sein. Im einzelnen sei in dem Zusammenhang auf eine Überlegung verwiesen, die in der eingangs zitierten ersten zusammenfassenden Übersicht publiziert ist[4]). Wir haben diesen, zunächst nur theoretisch begründeten Schluß auch durch die Reaktionen:



[4]) Angew. Chem. **64**, 324 (1952).

experimentell bewiesen. Die beiden skizzierten Wege ergaben völlig identische Proben eines gut kristallisierten quartären Ammoniumjodids.

B. Diäthylaluminiumhydrid

Die Dreibindigkeit (= -wertigkeit) des Aluminiums in seinen gewöhnlichen und seine Vierbindigkeit in seinen Komplexverbindungen lassen zwischen Aluminiumhydrid und Aluminiumalkylen 2 und zwischen Alkali-aluminium-hydriden und Alkali-aluminium-tetraalkylen 3 Arten von Zwischenstufen möglich erscheinen. Bei den Komplexverbindungen wurde eine solche Zwischenstufe oben schon erwähnt. Alle im vorigen Abschnitt beschriebenen Additionen können bei sehr vorsichtigem Arbeiten im Stadium von Zwischenstufen festgehalten werden, bei gewissen Olefinen fehlen, wie wir sahen, bei den Komplexverbindungen die Endstufen sogar ganz. Für die Darstellung der betreffenden Verbindungen in reiner Form eignen sich solche partiellen Additionen in der Mehrzahl der Fälle nicht. Von den denkbaren gewöhnlichen und komplexen Alkylaluminium-wasserstoff-verbindungen schienen uns die Dialkyl-aluminium-hydride für den Gang unserer Untersuchung besonders wichtig. Bei ihrer nahen Verwandtschaft mit den Aluminiumtrialkylen ließ sich voraussehen, daß sie wesentlich stabiler als Aluminiumhydrid sein würden. Zudem ließ ihre auf die reaktionsfähige Al-H-Bindung bezogene Einwertigkeit für das Studium der Olefinreaktionen und den Vergleich verschiedener Olefine miteinander besonders übersichtliche Verhältnisse erwarten.

Schon vor Beginn unserer Arbeiten hatten O. Stecher und E. Wiberg[5]) *Dimethylaluminiumhydrid* — $(CH_3)_2$ AlH — in kleinen Mengen erhalten und beschrieben. Später sind Publikationen aus dem Arbeitskreis von H. J. Schlesinger[6]) hinzugekommen. Im Rahmen unserer gemeinschaftlichen Arbeit hat K. Nagel das Dimethyl- und das *Diäthylaluminiumhydrid*[7]) erstmals 1950 hergestellt und H. Martin hat dann das zweite Produkt ausführlicher untersucht[8]).

[5]) Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 2003 (1942).

[6]) G. D. Barbaras, C. Dillard, A. E. Finholt, Th. Wartik, K. E. Wilzbach u. H. J. Schlesinger, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4585 (1951); Th. Wartik u. H. J. Schlesinger, J. Amer. chem. Soc. **75**, 835 (1953).

[7]) R. S. Brokaw u. R. N. Pease, Amer. Soc. **72**, 3237 (1950), haben, entgegen ihrer Vermutung, Diäthylaluminiumhydrid in einigermaßen reiner Form sicher nicht in Händen gehabt.

[8]) Hierüber hat der Angew. Chem. bereits am 2. Dez. 1950 eine vorläufige Mitt. vorgelegen, die später in die unter 3) zitierte Zusammenfassung eingebaut worden ist. Vgl. Angew. Chem. **64**, 323, Anm. 4 (1952).

Die beiden Dialkylhydride sind leicht durch Reaktionen zwischen Lithiumhydrid und Dimethyl- bzw. Diäthylaluminiumchlorid zu gewinnen:

$$R_2AlCl + LiH = R_2AlH + LiCl$$

Man arbeitet am besten in Äther. Der Äquivalenzpunkt ist, wenn man das Lithiumhydrid vorher genügend fein zerteilt hat (wir verwenden meist eine durch Naßvermahlung hergestellte sehr feine Suspension, s. exp. Teil), recht gut zu treffen.

Man kann jedoch auch ähnlich der Herstellung des Aluminiumhydrids über Lithiumaluminiumhydrid verfahren und zunächst mit 2 Mol LiH eine ätherische Lösung eines komplexen Hydrids bereiten:

$$R_2AlCl + 2\,LiH = LiCl + Li[AlR_2H_2]$$

und dieses dann mit einem zweiten Molekül Dialkylmonochlorid umsetzen.

$$Li[AlR_2H_2] + AlR_2Cl = LiCl + 2\,AlR_2H$$

Die zweite Modifikation läßt sich bei geringerer Übung besser beherrschen. Auch eine Kombination ist möglich, bei der man zunächst mit einem gewissen LiH-Überschuß etwas über den Äquivalenzpunkt hinausgeht und dann — nach Feststellung des Alkaligehalts der Lösung — genau mit dem Chlorid austitriert.

Man ist bei der Reaktion nicht unbedingt auf Äther als Lösungsmittel und Lithiumhydrid angewiesen. Wir haben Diäthylaluminiumhydrid auch ohne weiteres in Kohlenwasserstoffen mit wesentlich höherem Siedepunkt und Natriumhydrid hergestellt. Dies ist wohl das gegebene Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen im größeren Maßstab.

Die Dialkylhydride sind in den gebräuchlichen indifferenten Lösungsmitteln löslich und lassen sich leicht isolieren. Dimethylaluminiumhydrid ist ein dick viskoses Öl, was mit der Beschreibung durch Stecher und Wiberg[5]) übereinstimmt, Diäthylhydrid und offenbar auch die höheren Glieder sind leicht bewegliche farblose Flüssigkeiten.

Diese Erscheinungen kamen uns sonderbar vor, und wir neigten zunächst dazu, an der Natur der Dimethylverbindung zu zweifeln, denn uns war kein Fall eines derartigen Unterschieds in den Eigenschaften zweier unmittelbar aufeinanderfolgender Homologer bekannt. Dann sind aber K. Ziegler und R. Köster einem ähnlichen Sprung in den Eigenschaften innerhalb einer homologen Reihe nochmals bei den *Dialkylaluminiumfluoriden* begegnet, über die in einer späteren Arbeit berichtet werden soll. Der Sprung vom bei Raumtemperatur dickölligen, ja glasartigen Charakter (bei glatter Destillierbarkeit!) zur leicht beweglichen Flüssigkeit liegt hier beim Übergang vom Äthyl- zum Propylderivat. Man geht

sicher nicht fehl, wenn man in beiden Fällen die hohe Viskosität der Anfangsglieder auf eine Assoziation zu hochpolymeren Formen zurückführt, die aber offenbar nur bei relativ kleinen Liganden am Aluminium möglich ist.

Wir haben uns dann in der Folgezeit vornehmlich mit dem leichter zu handhabenden Diäthylaluminiumhydrid beschäftigt, wenn wir auch noch andere Dialkylhydride gelegentlich in der Hand hatten.

Diäthylaluminiumhydrid gleicht äußerlich stark dem *Aluminiumtriäthyl*. Es ist wie dieses selbstentzündlich, reagiert stürmisch mit Wasser, Alkoholen etc., wobei Äthan und Wasserstoff in richtiger Gesamtmenge und genau im Verhältnis 2:1 frei werden. Über die thermische Beständigkeit machten wir sehr verschiedenartige Erfahrungen: Zunächst hielten wir es für nötig, das Diäthylhydrid im extremen Hochvakuum zu destillieren — es siedet dann bei 55—56°, höher als Aluminiumtriäthyl —, und auch dann kam es gelegentlich vor, daß das Produkt sich zu Aluminiumtriäthyl und Aluminiumhydrid disproportionierte, wobei sich das AlH_3 zersetzte und Aluminiumtriäthyl als einziges Reaktionsprodukt entstand. Wir haben auch schon beim Stehen von destillierten Präparaten des Diäthylhydrids feste Abscheidungen beobachtet, die sich als hochpolymeres Aluminiumhydrid erwiesen. Umgekehrt kann man aber unzweifelhaft auch aus frisch hergestelltem Aluminiumhydrid und Aluminiumtrialkylen durch gelindes Erwärmen Produkte herstellen, die im Sinne der Gleichung

$$2\,AlR_3 + AlH_3 = 3\,AlHR_2$$

weitgehend aus Dialkylhydriden bestehen. Insoweit herrscht offenbar Analogie zu der bekannten Reaktion

$$2\,AlR_3 + AlCl_3 = 3\,AlR_2Cl.$$

Bei anderen Untersuchungen hat E. Bonitz[9]) später mit auf anderem Wege hergestelltem Diäthylhydrid immer wieder eine geradezu erstaunliche thermische Beständigkeit auch bei stundenlangem Erhitzen auf 160—180° festgestellt.

Wir glauben heute, daß das Verhalten der Dialkylhydride stark durch gewisse gelegentlich spurenweise vorhandene Begleitstoffe beeinflußt wird. Wie viele später von uns studierte Vorgänge in der Chemie der organischen Aluminiumverbindungen ist die Disproportionierung zu Trialkylen und Hydriden mit mehr als einem Wasserstoff am Aluminium offenbar ungemein stark durch Katalysatoren zu beschleunigen. Enthält ein Disproportionierungsgleichgewicht aber auch nur Spuren von Aluminiumhydrid und beginnt

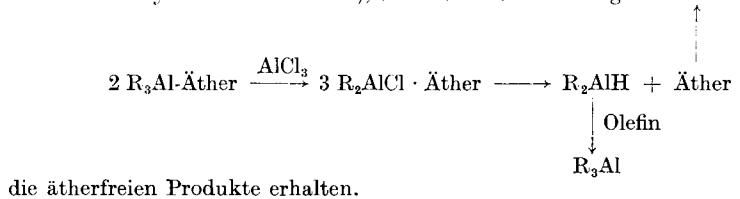
[9]) Dissertation Aachen 1953.

dies, sich in seiner sehr schwer löslichen polymeren Form abzuscheiden, so muß zwangsläufig eine vollständige Disproportionierung, bei höherer Temperatur unter Zersetzung des Hydridanteils, herauskommen. Aus den eben dargelegten Gründen ist beim Arbeiten mit den Dialkylaluminiumhydriden — zumal bei höherer Temperatur — in geschlossenen Glasgefäßen stets eine gewisse Vorsicht am Platze. Zu systematischen Katalysator- bzw. Stabilisierungsstudien sind wir übrigens in dem hier gegebenen Zusammenhang bisher noch nicht gekommen.

Ätherische Lösungen der Dialkylhydride lassen sich durch Abdampfen, Evakuieren und schließlich Destillieren des Rückstandes völlig vom Äther befreien. Stabile destillierbare Ätherate wie bei den Aluminiumtrialkylen existieren offenbar nicht. In — verdünnten — Lösungen sind sie wahrscheinlich vorhanden. Im konzentrierten System ist offenbar die Assoziation von (zum mindesten) 2 Molekülen der energetisch am meisten begünstigte Vorgang und so ist hier ein Analogon des Aluminium-triäthyl-ätherats nicht existenzfähig.

Wir erklären somit das Ausbleiben der Ätheratbildung nicht durch eine Verringerung der Fähigkeit zur Bildung übermolekularer Komplexe im Vergleich mit dem Aluminiumtriäthyl, sondern im Gegenteil durch eine Erhöhung dieser Fähigkeit gegenüber einem gleichen Molekül. Wenn wir auch bisher zu Molekulargewichtsbestimmungen des Diäthylhydrids noch keine Zeit fanden, so sind wir ziemlich sicher, daß man wohl mindestens Verdopplung der Molekülgröße finden wird[10]). Die Erscheinungen beim Dimethylhydrid sprechen dafür, weiter auch der Umstand, daß das Diäthylhydrid wesentlich höher als Aluminiumtriäthyl siedet.

Praktisch wird durch dieses Verhalten der Dialkylhydride eine Möglichkeit zur Umwandlung von Aluminiumtrialkylätheraten in ätherfreie Verbindungen eröffnet: Hat man etwa aus Grignard-Verbindungen und Aluminiumchlorid oder aus Magnesium-aluminium-Legierung mit Halogenalkylen in Äther ein solches Ätherat hergestellt (was insbesondere bei Alkylen mit mehr als 2 C-Atomen nützlich sein kann, bei denen die Chloride unmittelbar mit Aluminium selbst nicht in normaler Weise zu $AlRCl_2$ + AlR_2Cl als Vorstufen zur Herstellung ätherfreier Aluminiumalkyle umzusetzen sind), so werden auf dem Wege



die ätherfreien Produkte erhalten.

[10]) Neuerdings haben Th. Wartik u. H. J. Schlesinger (J. Amer. chem. Soc. **75**, 835 (1953)), für Dimethylaluminiumhydrid je nach den Bedingungen das doppelte bis dreifache Molekulargewicht der Formel $(CH_3)_2AlH$ gefunden.

C. Diäthylaluminiumhydrid und aliphatische Olefine

(Vergleich der Reaktionsfähigkeit verschiedener Olefintypen gegenüber der Al-H-Bindung.)

Exakte reaktionskinetische Messungen der Addition von Diäthylaluminiumhydrid an Olefine müßten, um streng vergleichbar zu sein, in verdünnten Lösungen bei stets gleichem Lösungsmittel ausgeführt werden. Anderenfalls ändert sich während der Addition der Charakter des Reaktionsmediums merklich und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse leidet. Es war nicht ausgeschlossen, aber zunächst nicht einfach, diese Bedingungen zu verwirklichen. Man mußte für eine solche Arbeitsweise über ein einfaches Verfahren zur Bestimmung von Diäthylaluminiumhydrid neben Aluminiumtrialkyl verfügen. Wir besaßen zunächst kein solches Verfahren[11]).

Daher haben wir uns für eine weniger exakte, aber sehr einfache Methode entschieden und unverdünnte Mischungen der Olefine mit Diäthylaluminiumhydrid in einem „*Kontraktometer*" erhitzt. Die Addition kann dann an der Volumenverminderung des Inhalts verfolgt werden. Dabei darf die Kontraktion in erster Näherung als dem Umsatz proportional angesehen werden. Bei Äquivalenz der Reaktionsteilnehmer verlangsamt sich das Tempo der Addition gegen Ende hin stark. Wir haben daher ausschließlich mit Überschuß von jeweils einer Komponente gearbeitet. Allerdings konnten wir nicht soweit gehen, daß die Voraussetzungen eines streng pseudomonomolekularen Verlaufs gegeben gewesen wären: Das Ausmaß der Gesamtkontraktion ist durch die absolute Menge des im Unterschuß vorhandenen Bestandteils bestimmt. Will man keinen übermäßigen Aufwand hinsichtlich der Temperaturkonstanz während der Versuche treiben — das Kontraktometer ist ja auch ein u. U. sehr empfindliches Thermometer —, so kann man nur mit einem beschränkten Überschuß eines Bestandteils arbeiten. Wir wählten Mengenverhältnisse der 2 Komponenten von rund 1:3. Der Reaktionsverlauf entspricht dann schon angenähert der 1. Ordnung, und es ist sinnvoll, die Geschwindigkeiten durch die Angabe der anschaulichen *Halbumsatzzeiten* (τ) zu charakterisieren. Unter unseren Bedingungen können sich übrigens deren Werte auch bei beliebigem Überschuß der einen Komponente nicht mehr wesentlich ändern.

Da kein Lösungsmittel vorhanden ist, würde sich beim Übergang von einer 3:1-, d. h. 75-Mol-proc. Mischung (mit Bezug auf eine Komponente), zu einer fast zu 100% aus einer Komponente bestehenden Mischung die Anfangskonzentration der einen Komponente nur noch um maximal 33% und die Endkonzentration um maximal 50% ändern können.

[11]) Es ist inzwischen im hiesigen Institut von E. Bonitz, Dissertation Aachen 1953, gefunden worden.

Wir untersuchten zunächst die Additionen bei Olefinüberschuß und ergänzten diese Versuche dann durch eine zweite Serie mit überschüssigem Diäthylhydrid. Es kam dabei zunächst heraus, daß die Additionen bei Olefinüberschuß durchweg schneller verlaufen als bei Überschuß an Diäthylhydrid. Das Ausmaß der Änderung der Geschwindigkeit beim Übergang von der einen zur anderen Arbeitsweise hängt aber auch vom Olefin ab. Wir fanden Geschwindigkeitsverhältnisse von knapp 2:1 bis 3:1. Wählt man im ersten Fall als Versuchstemperatur die des siedenden Methanols (64,7°), so laufen die Reaktionen im zweiten Fall im Dampf von siedendem Äthanol (78,3°) um Faktoren von etwa 1,3 bis 2 schneller.

Man kann diese Erscheinung damit in Zusammenhang bringen, daß das Diäthylaluminiumhydrid assoziiert ist. Für die Additionsgeschwindigkeit entscheidend ist die — vermutlich geringe — Konzentration des echten monomolekularen Diäthylhydrids. Diese ist bei Gegenwart von Olefinen als Verdünnungsmitteln offenbar größer als im konzentrierten Diäthylhydrid. In ähnlicher Weise sind auch gewisse Unterschiede im Verlauf der Additionen gemäß den beiden verschiedenen Arbeitsweisen zu deuten, worauf wir unten eingehen.

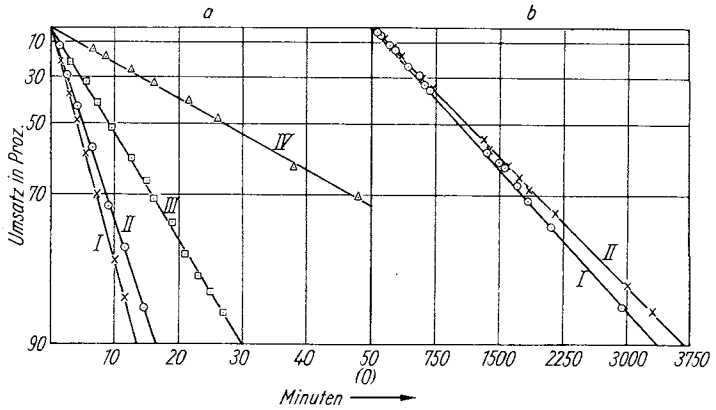


Fig. 1. Reaktionsgeschwindigkeit Diäthyl-aluminiumhydrid + Olefine (3:1), 78°.

a) I Hepten-(1)
II Dodecen-(1)
III 2-Methylpenten-(1)
IV 5-Vinyldecan

b) I Dodecen-(6)
II Octen-(4)

Trägt man in einem logarithmischen Netz den Umsatz gegen die Zeit ein, so müssen sich bei strengem Verlauf nach der 1. Ordnung gerade Linien ergeben. In unserem Falle, bei beschränktem Überschuß einer Komponente, waren Abweichungen hiervon zu erwarten: Die Kurven müßten sich gegenüber der durch die Anfangsneigung definierten Geraden allmählich abflachen, da — bei merklich abnehmender Konzentration der überschüssigen Komponente —

die Reaktion gegen Ende relativ langsamer verlaufen sollte als am Anfang. Gegenüber dieser Erwartung sind eine ganze Reihe derartiger Kurven bei Versuchen mit Diäthylhydrid-Überschuß mit bemerkenswerter Annäherung gerade (vgl. Fig. 1a u. b). Das kann eigentlich nur sein, wenn noch ein entgegengesetzt wirkender Einfluß existiert, der den diskutierten ersten gerade kompensiert. Wir sehen ihn darin, daß mit der Abnahme der Gesamtkonzentration an Diäthylhydrid dessen Dissoziationsgrad steigt und damit die Konzentration des monomeren echten Diäthylhydrids nicht im gleichen Ausmaß abnimmt wie die Gesamtkonzentrationen an Diäthylhydrid.

Der Verlauf der Additionen bei Olefinüberschuß bietet ein etwas anderes Bild: Soweit die Olefine relativ reaktionsträge sind — bei Halbumsatzzeiten von etwa 1000 Min. (64,7°) —, werden die Kurven mit dem Fortschreiten der Reaktion steiler, die Reaktionen also relativ schneller (vgl. Fig. 2b). Wieder kann man zur Erklärung die Assoziation des Diäthylhydrids heranziehen. Bei Olefinüberschuß ist die Änderung der Diäthylhydrid-Konzentration während des Versuchs weit größer als bei Diäthylhydrid im Überschuß. Dem

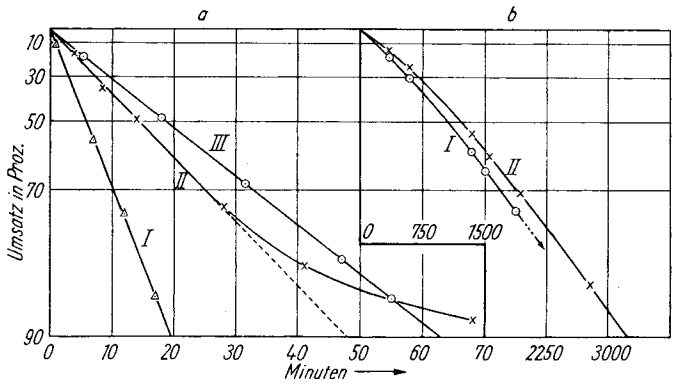


Fig. 2. Reaktionsgeschwindigkeit Diäthyl-aluminiumhydrid + Olefine (1:3), 64,7°.

a) I 1-Vinyl-cyclohexen-(3)
II Dodecen-(1)
III 2-Methyl-penten-(1)

b) I Hepten-(3)
II Dodecen-(6)

Absolutbetrag nach sind die Dissoziationsgrade auch unter diesen Bedingungen sicherlich klein. Die Dissoziationsgrade sind dann $\sqrt{1/C}$ proportional, d. h. zwischen Reaktionsbeginn und 90% Umsatz ändert sich die Gesamtkonzentration von Diäthylhydrid im Verhältnis 10:1, die des monomeren nur im Verhältnis $\sqrt{10:1} = 3{,}16:1$. Die Olefinkonzentration geht vom Anfangswert a auf etwas mehr

als $^2/_3$ a herunter. Ist, in willkürlichen Einheiten, die Olefinanfangskonzentration a, die Hydridkonzentration b, so wäre bei streng pseudomonomolekularem Verlauf die Reaktionsgeschwindigkeit (R. G.) am Beginn R. G. $\sim$ a · b und nach 90% Umsatz $\sim$ a · 0,1 · b, in unserem Fall jedoch tatsächlich $^2/_3$ a · $\frac{1}{3{,}16}$ b = rd. 0,2 a b, d. h. etwa doppelt so groß als im Idealfall zu erwarten. Die Kurven müssen also steiler werden.

Ein solcher Verlauf wäre in allen Fällen zu erwarten. Tatsächlich zeigen jedoch die Kurven bei besonders rasch reagierenden Olefinen häufig eine Abweichung von der Geraden im umgekehrten Sinn: Die Reaktion verläuft gegen Ende relativ langsamer als am Anfang (vgl. Fig. 2a, Kurve II [Dodecen-(1)]). Die Deutung ist einfach: In der vorliegenden Arbeit ist zwar nur von der Addition der Al-H-Bindung an Olefine die Rede, jedoch ist es ja schon aus unseren vorläufigen Mitteilungen bekannt geworden, daß die Al-C-Bindung sich gegenüber Olefinen der Al-H-Bindung grundsätzlich ähnlich verhält, wenn sie auch viel langsamer reagiert. Aus Aluminiumdiäthylhydrid und Olefinen bilden sich Aluminiumtrialkyle, deren Addition an die im Überschuß angewandten Olefine bei besonders reaktionsfähigen Doppelbindungen nicht sauber von der Addition der Al-H-Bindung getrennt gehalten werden kann: Die Kontraktionen laufen keinem ganz genau definierten Ende zu. Man beobachtet einen langsamen Nachgang der Kontraktion. Dadurch kommt in die zugehörigen Kurven ein Moment der Unsicherheit hinein und außerdem erscheinen die Kurven gegen Ende flacher. Bei Diäthylaluminiumhydrid-Überschuß kann diese Komplikation nicht eintreten, da am Ende kein Olefin mehr zur Verfügung steht.

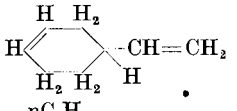
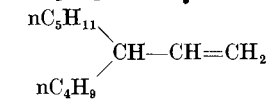
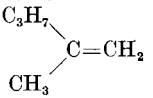
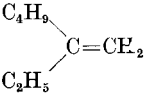
Wenn die eben gegebene Erklärung richtig ist, so darf eine Abflachung ähnlicher Art bei Kohlenwasserstoffen der Art $R_2C{=}CH_2$ nicht zu beobachten sein, da dieser Olefintyp Aluminiumtrialkyle nicht addiert. Tatsächlich ist das der Fall (vgl. Fig. 2a, Kurve III) [2-Methyl-penten-(1)].

Die Diskussion zeigt, daß die Genauigkeit unserer Messungen nicht überschätzt werden darf. Unsere Halbumsatzzeiten sind angenäherte Werte, die ungünstigenfalls wohl bis zu 20% falsch sein können, in den meisten Fällen aber wohl genauer sind. Zur Kennzeichnung der verschiedenen Olefintypen reicht aber die Genauigkeit völlig aus, da, wie wir fanden, deren Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit sehr groß und viel größer sind als die Unsicherheit unserer Methoden.

Wir geben zunächst eine Zusammenstellung der gemessenen Halbumsatzzeiten und beschränken uns dabei (mit der einen Aus-

nahme des Vinylcyclohexens) auf aliphatische Monoolefine. Auf das Verhalten der Diolefine, des Styrols etc. werden wir in einer späteren Arbeit zurückkommen.

Addition von Diäthylaluminiumhydrid an Olefine verschiedenen Baus

Nr.	Kohlenwasserstoff	Formel	Halbumsatzzeiten (Min.) bei 200% Überschuß an		
			Olefin	Al-diäthylhydrid	
			Temp. 64,7°	Temp. 64,7°	Temp. 78°
1	Hepten-(1)	$CH_3 \cdot (CH_2)_4 \cdot CH{:}CH_2$	12	22	4
2	Dodecen-(1)	$CH_3 \cdot (CH_2)_9 \cdot CH{:}CH_2$	15	20	5
3	1-Vinyl-cyclo-hexen-(3)		6—7	—	—
4	5-Vinyl-decan		—	—	30
5	2-Methyl-penten-(1)		19	—	9
6	2-Äthyl-hexen-(1)		16—17	—	—
7	Hepten-(3)	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH{=}CH \cdot CH_2 \cdot CH_3$	1000	—	—
8	Octen-(4)	$CH_3 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH{=}CH \cdot (CH_2)_2 \cdot CH_3$	—	—	1100
9	Dodecen-(6)	$CH_3 \cdot (CH_2)_4 \cdot CH{=}CH \cdot (CH_2)_4 \cdot CH_3$	1200	—	1020

Nr. 1: Aus $Li \cdot C_4H_9 + Br \cdot CH_2 \cdot CH{:}CH_2$.
Nr. 2: Durch Pyrolyse von Dodecylstearat.
Nr. 3: Dimeres Butadien, vgl. S. 148.
Nr. 4: Durch „addierende" Alkylierung von Butadien[12]).
Nr. 5 und 6: Dimerisation von Propylen bzw. Buten-(1)[3]).
Nr. 7: Pyrolyse des Stearinsäureesters von n-Heptanol-(4).
Nr. 8 und 9: Wie Nr. 4.

[12]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 43, 44, 56 (1950).

Man erkennt sofort: Olefine mit endständiger Doppelbindung (α-Olefine) reagieren rund 100—200-mal schneller als Olefine mit der Doppelbindung in der Kette. Die Halbumsatzzeiten der α-Olefine (mit Olefinüberschuß bei 64,7°, mit Diäthylhydrid-Überschuß bei 78°) sind von der Größenordnung 5—10 Min., die der anderen von 1000 Min. Es ist danach verständlich, daß mit den thermisch empfindlichen Stoffen AlH_3 und $LiAlH_4$ keine Addition an Doppelbindungen inmitten einer aliphatischen Kette nachgewiesen werden kann.

Vinyl als Seitenkette eines rein aliphatischen Kohlenwasserstoffs zeigt eine merklich verminderte Reaktionsgeschwindigkeit (Nr. 4, Vinyldecan, $\tau = 30$ Min.), an einem nichtaromatischen 6-Ring verhält es sich dem Vinyl der α-Olefine sehr ähnlich (Nr. 3, Vinylcyclohexen, $\tau = 6$—7 Min.)

Den α-Olefinen gleichen die unsymmetrischen Dialkyläthylene (Nr. 5 u. 6). Sie reagieren — wohl deutlich außerhalb der Fehlergrenze — im Verhältnis von knapp 1:2 langsamer.

Bei den sym. disubstituierten Äthylenen könnten Unterschiede zwischen *cis*- und *trans*-Verbindungen möglich sein. Wir sind der Frage noch nicht nachgegangen, glauben aber, daß die Unterschiede nicht groß sind, da sich dies sonst an der Gestalt der Zeit/Umsatz-Kurven von z. B. Hepten-(3) oder Dodecen-(6) hätte zu erkennen geben müssen: Diese Präparate waren mit Bezug auf die *cis-trans*-Isomerie sicherlich nicht einheitlich. (Im Gegensatz hierzu können die Unterschiede bei cyclischen *cis-trans*-Isomeren sehr groß werden, vgl. S. 106 u. 141.)

Auf den beobachteten Unterschieden lassen sich neue Methoden zur kinetischen Analyse von Mischungen von Olefinen verschiedenen Typs gründen. Die Unterscheidung der end- und mittelständigen Doppelbindung gehört hierher. Diäthylaluminiumhydrid leistet in dem Zusammenhang ähnliches wie die bekannte Benzopersäuremethode, nur daß hier derjenige Olefintyp schnell reagiert, der auf Benzopersäure besonders langsam anspricht. Da die direkte Bestimmung eines rasch reagierenden Stoffs wohl stets genauer ist als die eines reaktionsträgen aus der Differenz, so ergänzen sich die beiden Methoden (Diäthylhydrid und Benzopersäure) gegenseitig recht glücklich.

Die Additionsprodukte des Diäthylaluminiumhydrids an Olefine sind, außer im Falle des Äthylens, gemischte Aluminiumtrialkyle, von denen wir einige Vertreter zur Sicherstellung der Addition, auf die wir zunächst nur aus der Kontraktion geschlossen hatten, isoliert haben. Dabei zeigte es sich, daß man nur solche

gemischten Aluminiumtrialkyle ohne weiteres durch Destillation in reiner Form gewinnen kann, bei denen die Molekulargröße der Alkyle nicht zu hoch, die Siedepunkte (i. V.) somit noch erträglich niedrig liegen, und bei denen außerdem die verschiedenen Alkyle in ihrer Größe nicht zu sehr voneinander abweichen. Wir haben so beispielsweise aus Penten-(2) und Diäthylhydrid 2-(bzw. -3-)-Pentyl-diäthyl-aluminium

$(C_2H_5)_2Al—CH(CH_3)—CH_2—CH_2—CH_3$ bzw. $(C_2H_5)_2Al—CH(C_2H_5)—CH_2—CH_3$

sowie aus der 2-Methylpenten-(1) ein Isohexyldiäthylaluminium

$$(C_2H_5)_2Al—CH_2—CH(CH_3)(C_3H_7)$$

in (leidlich) einheitlicher Form hergestellt.

Hat der addierte Kohlenwasserstoff ein relativ hohes Molekulargewicht und liegt somit der Siedepunkt des gemischten Aluminiumtrialkyls ziemlich hoch, so erhält man bei der Destillation — auch im Vakuum — regelmäßig Aluminiumtriäthyl, während Produkte mit mehr als einem höheren Rest zurückbleiben. Es findet also ein Alkylaustausch statt und die Komponente vom niedrigsten Siedepunkt destilliert unter weiterer Verschiebung des Gleichgewichts aus dem System heraus. In einzelnen Fällen konnten wir einheitliche (kristallisierte) Monoäthyl-aluminiumdialkyle aus dem Destillationsrückstand isolieren. Wir wissen noch nicht, ob und evtl. in welchem Umfang Katalysatoren diesen Alkylaustausch zu beschleunigen vermögen. Sowohl von einer Inhibierung einer solchen Katalyse als auch von einer absichtlichen Verstärkung kann man gewisse methodische Fortschritte in der Chemie der Aluminiumalkyle erwarten. Neuerdings sind wir auch bei relativ kleinen Alkylresten auf solche Austauschreaktionen gestoßen, das ganze Problem wird weiter bearbeitet.

D. Diäthylaluminiumhydrid und cyclische Olefine

Wir erwarteten von den cyclischen Olefinen, daß sie sich gegenüber der Al-H-Bindung grundsätzlich den aliphatischen, mit der Doppelbindung inmitten der Kette, ähnlich verhalten, jedoch schneller als diese reagieren würden. Wir waren daher nicht wenig überrascht, als wir die Addition von Diäthylaluminiumhydrid an Cyclohexen zunächst in keiner Weise erzwingen konnten. Wir hatten damals gerade ein nicht sehr stabiles Diäthylhydridpräparat und konnten das offenbar notwendige lange Zusammenerhitzen der 2 Komponenten nicht beliebig ausdehnen, da die Ampullen platzten, ehe sich eine merkliche Reaktion nachweisen ließ. Die Additionen an Cyclopenten (Olef.-Überschuß 64,7°, τ = 370 Min.; Hydr.-Überschuß 78°, τ = 200 Min.) und Cycloocten (Olef.-Überschuß

64,7°, τ = 110 Min.; Hydr.-Überschuß 78°, τ = 86 Min.) gelangen jedoch ohne jede Schwierigkeit. Wir wurden darauf aufmerksam, daß bei den cyclischen Olefinen offenbar eine recht interessante Abhängigkeit der Additionsgeschwindigkeit von der Ringweite besteht, und entschlossen uns zu einer umfassenden Untersuchung. Diese lehrte zunächst, daß das Cyclohexen Diäthylaluminiumhydrid doch addiert, daß es aber mit τ = 2200 Min. (64,7°, Olefinüberschuß) bzw. 1880 Min. (78°, Hydrid-Überschuß) wesentlich langsamer als das uns bis dahin bekannte reaktionsträgste aliphatische Olefin (mit Doppelbindung in der Kette; $\tau = \sim 1000$ Min.) reagierte. Dann haben wir unser Material durch weitere Messungen ergänzt, so daß wir heute über das Verhalten aller *(cis-)*-Cycloolefine in lückenloser Reihe von C_4 bis C_{11} Auskunft geben können. Die folgende Tab. enthält unsere Zahlen.

Halbumsatzzeiten

$(C_2H_5)_2AlH$:Olefin = 3:1, 78°

Cycloolefin	C_4	C_5	C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}	C_{11}
	40*)	200	1880	110	86	280	2500	1350

*) Aus $\tau_{64,7}$ für Olefin-Überschuß unter der Annahme abgeleitet, daß die Änderung von $\tau_{64,7}$ (Olefin-Überschuß) auf τ_{78} (Hydrid-Überschuß) ähnlich ist wie bei C_5, C_7 und C_8.

Denkt man sich die Zahlen in Abhängigkeit von der C-Zahl graphisch dargestellt, so weist die sich ergebende Kurve 2 sehr ausgeprägte Maxima (Minima der Reaktionskonstanten) beim 6- und 10-Ring auf (vgl. Fig. 1, S. 159 der übernächsten Arbeit). Für den 11-Ring gilt annähernd der für ein aliphatisches Olefin mit innerer Doppelbindung charakteristische Wert, und wir vermuten, daß die höheren Cycloolefine ähnliche Halbumsatzzeiten besitzen werden (wir wollen dies aber noch prüfen), da man sicher wird davon ausgehen dürfen, daß sich ein cyclisches Olefin von einer gewissen Ringweite an wie ein entsprechendes aliphatisches verhält. Dieser Punkt scheint schon beim 11-Ring erreicht zu sein.

Spätere Untersuchungen mit anderen Addenden zeigten, daß die hier für die Additionsfähigkeit der Doppelbindung in cyclischen Olefinen gefundene Gesetzmäßigkeit offenbar über diese spezielle Reaktion hinaus allgemeinere Gültigkeit hat (vgl. die übernächste Arbeit). Für besonders bemerkenswert halten wir die Tatsache, daß die Reaktionskonstanten des Cyclobutens (mit seiner sicher stark gespannten Doppelbindung) und des *cis*-Cyclooctens sich nur durch einen Faktor von rund 2 voneinander unterscheiden.

E) Cycloolefine und Lithiumaluminiumhydrid

Aliphatische Olefine mit mittelständiger Doppelbindung waren, wie vorn gezeigt, nicht mit Lithiumaluminiumhydrid in Reaktion zu bringen. Ihre Halbumsatzzeit mit $(C_2H_5)_2AlH$ unter unseren Standardbedingungen lag bei rd. 1000 Min. Nachdem wir festgestellt hatten, daß die Cycloolefine mit 4, 5, 7 und 8 Kohlenstoffatomen trotz ihrer „mittelständigen" Doppelbindungen 5—20mal rascher als ihre rein aliphatischen Analogen reagierten, war es naheliegend, zu prüfen, ob bei diesen Olefinen die Einlagerung in das komplexe Anion des Lithiumaluminiumhydrids nachgewiesen werden kann. Für diese Untersuchung reichte allerdings die uns zur Verfügung stehende Menge an Cyclobuten nicht aus — obwohl man bei diesem Olefin die Addition am ehesten erwarten konnte. Jedoch sind auch Cyclopenten, -hepten und -octen mit Lithiumaluminiumhydrid zusammenzulagern. Allerdings geht die Addition nur bis zu den Lithiumaluminium-tricycloalkylhydriden

$[(C_5H_9)_3HAl]Li$ $[(C_7H_{13})_3HAl]Li$ und $[(C_8H_{15})_3HAl]Li$

Die Cycloolefine verhalten sich hier also ähnlich den Kohlenwasserstoffen vom Isobutylen-Typ. *cis*-Cyclononen wird wahrscheinlich auch noch zur Reaktion zu bringen sein. Wir haben das nicht untersucht. Beim Cyclohexen wurde erwartungsgemäß nur völlige Zersetzung des Lithiumaluminiumhydrids beobachtet. Ähnlich dürften die Verhältnisse beim *cis*-Cyclodecen und den höheren *cis*-Cycloolefinen liegen.

F) Die Reduktion von Olefinen

Es ist offensichtlich, daß die in den Abschnitten A, C, D und E beschriebenen Reaktionen auch zur Reduktion von Olefinen in Kombination mit einer einfachen Zersetzung der Reaktionsprodukte mit Wasser benutzt werden können. Die starke Abstufung der Additionsfähigkeit der Olefine gegenüber der Al-H-Bindung eröffnet eine Reihe von Möglichkeiten für selektive Reduktion: Fulvene lassen sich leicht in Dihydroderivate (z. B. Dimethylfulven in Isopropylcyclopentadien) überführen, 1-Vinyl-cyclohexen-(3) liefert 1-Äthyl-cyclohexen-(3). Aus Mischungen von α- und β-Olefinen lassen sich die α-Olefine bevorzugt heraushydrieren, ebenso müssen in geeignet gelagerten Fällen Doppelbindungen in 5-, 7- und 8-Ringen selektiv neben solchen in 6-Ringen hydrierbar sein. Dabei sind die bestehenden Unterschiede beim Lithiumaluminiumhydrid vielfach so stark, daß sie als prinzipiell angesehen werden können. Beim Diäthylaluminiumhydrid handelt es sich durchweg um — wenn auch starke — so doch nur graduelle Unterschiede. Wir werden in einer späteren Arbeit auf derartige partielle bzw. selektive Reduktionen zurückkommen.

Beschreibung der Versuche

(Der Anteil der einzelnen Bearbeiter ist durch die Buchstaben *G* = *Gellert*, *M* = *Martin*, *N* = *Nagel* und *Sch* = *Schneider* in den Teilüberschriften gekennzeichnet.)

Vorbemerkungen zur experimentellen Methodik Präparatives

Alle im Nachstehenden beschriebenen Versuche müssen, auch wenn das nicht besonders erwähnt ist, in einem Schutzgas (Reinststickstoff) ausgeführt werden.

Es ist hier nicht der Platz, Bekanntes aus der Methodik des Arbeitens mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Stoffen zu wiederholen. Wir wollen lediglich einige von uns mit einigem Erfolg angewandte, bisher noch wenig bekannte Kunstgriffe vorausschicken.

Herstellung und Anwendung der Alkalihydride

Lithiumhydrid stand uns in der Regel käuflich zur Verfügung. Zu Beginn unserer Untersuchung haben wir es häufig auch selbst hergestellt (*G.*). Dazu diente dann folgende leicht zu beschaffende Vorrichtung (Fig. 3).

Sie besteht in der Hauptsache aus einem cylindrischen Eisengefäß, 34 cm lang, 8 cm Durchmesser, Wandstärke 2—3 mm, mit aufgeflanschtem Deckel (Nut-Feder-Dichtung mit Bleiring) und aufgeschweißtem Kühlmantel, durch den im oberen Drittel des Gefäßes ein etwa 5 cm breiter Streifen der Gefäßwand mit durchfließendem Wasser kaltgehalten werden kann. In den Deckel sind ein Gaseinleitungsrohr sowie (zentrisch) ein unten zugeschweißtes Thermometerrohr eingeschraubt (Bleidichtung).

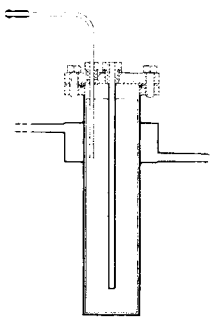


Fig. 3. Apparat zur Herstellung von Lithiumhydrid

Das starkwandige, mit Deckel versehene Eisengefäß enthält innen noch einen zylindrischen Einsatz aus dünnem Eisenblech. Dieser wird nach Beendigung der Operation und Abkühlen im ganzen herausgenommen, und man kann dann durch kräftiges Hämmern von außen die kompakte Lithiumhydridschicht zerbrechen und das Lithiumhydrid herausschütten. Wir haben dieses dünne Rohr trotz dieser etwas robusten Behandlung wiederholt benutzen können. Sonst muß man für jede neue Darstellung dieses dünne Blechgefäß erneuern.

Zur Darstellung selbst füllen wir in das innere Gefäß 50 g[13]) Lithium ein, setzen das Gefäß zusammen und verdrängen die Luft durch abwechselndes Evakuieren und Zulassen von Wasserstoff. In die Leitung zwischen Wasserstoffbehälter und Wasserstoffzuleitungsrohr schalten wir mittels eines T-Stückes ein 1 Meter hohes, unten in Quecksilber tauchendes Rohr ein. Dann wird das Kühl-

[13]) Wir haben auch in einem Versuch 100 g Lithium eingesetzt. Die Reaktionsdauer wird aber unverhältnismäßig stark erhöht, und außerdem sublimiert zuviel Lithiumhydrid in den Raum zwischen Reaktionsgefäß und Einsatz, so daß dieser nur noch mit Schwierigkeiten herausgenommen werden kann.

wasser angestellt und so der obere Teil des Gefäßes kaltgehalten. Der untere Teil wird mit direkter Flamme erhitzt, wobei man zweckmäßig einige cm unter dem aufgeschweißten Kühler eine größere durchbohrte Blech- oder Asbest-Scheibe aufschiebt, um die heißen Flammengase vom oberen Gefäßteil abzuhalten. Im Thermometerrohr liegt ein Thermoelement. Der Wasserstoffbehälter bleibt zunächst geschlossen. Von einer Temperatur von etwa 400° ab beginnt die Wasserstoffabsorption, erkennbar am Hochsteigen des Quecksilbers im Barometerrohr. Man gibt dann vorsichtig mit dem Reduzierventil Wasserstoff nach und erreicht leicht durch Hin- und Herspielen mit dem Ventil eine flotte Wasserstoffaufnahme bei gelindem Unterdruck[14]). Wenn sich die Wasserstoffaufnahme verlangsamt, steigert man die Temperatur allmählich. Zum Schluß hält man noch einige Zeit bei 700° unter dem vollen Wasserstoffdruck von 1 Atm., bis nach Schließen des Reduzierventils am Behälter das Quecksilber im Barometerrohr nicht mehr hochsteigt. Dann stellt man wieder den Wasserstoff an — dieser entweicht zunächst durch das Quecksilber —, schraubt das Thermometerrohr heraus und verschließt die mittlere Öffnung des Deckels sofort wieder durch eine bereitgehaltene Verschlußschraube. Dann läßt man die ganze Anordnung unter Wasserstoffdruck erkalten. Anschließend nimmt man den Deckel ab und verfährt wie oben angegeben.

Natriumhydrid (*G.*) war uns in genügend reiner Form käuflich nicht zugänglich. Wir haben es regelmäßig in vorzüglicher Qualität in der folgenden Weise erhalten:

Metallisches Natrium wird in einem Magnetrührautoklav (im Schüttel- oder Drehautoklav hatten wir schlechte Ergebnisse) mit einem Suspensionsmittel unter lebhaftem Rühren auf 200—220° erhitzt, wobei man Elektrolyt-Wasserstoff aus einer Stahlflasche oder mittels eines Kompressors aufdrückt. Die Höhe des Drucks ist nur für die Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme wichtig. Die Hydrierung geht bei jedem Druck. Man nimmt pro Liter Reaktionsraum 500 ccm des Suspensionsmittels und 75 g Natrium. Als Suspensionsmittel eignen sich z. B. Hexan, Heptan, Octan (auch in Mischungen), Cyclohexan, Methylcyclohexan. Auch mit Äthylcyclohexan (hydriertes Äthylbenzol oder Vinylcyclohexen) haben wir gearbeitet. Es scheint zweckmäßig zu sein, wenn die kritische Temperatur des Lösungsmittels höher als 200° liegt. Die Verwendung von aromatischen Lösungsmitteln empfiehlt sich nicht, da Natriumhydrid bei hohen Temperaturen ein sehr wirksamer Hydrierkatalysator ist und man daher Wasserstoff durch Hydrierung des Lösungsmittels verliert (eine Reaktion, die man übrigens mit wenig des noch besser wirkenden Lithiumhydrids in feiner Suspension sehr gut auch praktisch zur Herstellung hydrierter Aromaten verwenden kann).

Wenn die Wasserstoffaufnahme beendet ist, kann man dem Autoklaven eine relativ grobkörnige Suspension von Natriumhydrid entnehmen. Bringt man diese anschließend in der Kugelmühle auf einen höheren Verteilungsgrad (s. unten), so schlägt die Farbe von anfänglich weiß nach schwarz-grau um. Offenbar enthält das Produkt noch Reste metallischen Natriums, die durch die Vermahlung fein im Hydrid zerteilt werden. Man muß jetzt die Hydrierung in der oben beschriebenen Weise wiederholen. Die dann erhaltene rein weiße Suspension behält ihre Farbe auch bei neuerlichem Naßvermahlen.

Erhitzt man bei der (ersten) Hydrierung zum Schluß noch unter Wasserstoffdruck 2—3 Stunden auf 280—300°, so bleibt die Suspension schon beim ersten Naßvermahlen weiß. Eine Wiederholung der Hydrierung ist dann überflüssig.

Man setzt die Alkalihydride zweckmäßig nicht unmittelbar im trockenen festen Zustand, sondern viel besser und bequemer in Form feiner Suspensionen

[14]) Man kann auch zunächst mit leichtem Überdruck und bei Geringerwerden der Wasserstoffabsorption mit einem Überdruck bis zu 1 Atm. arbeiten.

in geeigneten indifferenten Lösungsmitteln ein. Natriumhydrid gewinnt man schon gemäß der geschilderten Herstellungsmethode als Suspension. Zweckmäßig bringt man es aber durch eine Naßvermahlung in der Kugelmühle in einen Zustand feinerer Verteilung. Lithiumhydrid wird zunächst im Mörser unter einem Lösungsmittel grob zerrieben, darauf ebenfalls in der Kugelmühle naß vermahlen. Das Verfahren wurde von älteren Versuchen von K. Ziegler und H. Ohlinger[15]) mit Natriumamidsuspensionen übernommen. Gewöhnliche weit zu öffnende Kugelmühlen-Büchsen eignen sich für unsere Zwecke sehr schlecht. Wir entwickelten die folgende Form generell für die Vermahlung empfindlicher Stoffe (Fig. 4).

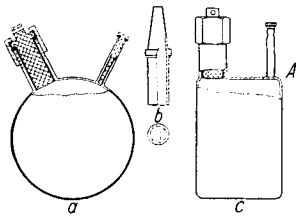


Fig. 4. Kugelmühle für luftempfindliche Stoffe: a) Blick auf Cylindergrundfläche, c) um 90° gedreht, b) Ausfüllstück

Es handelt sich dabei in der Hauptsache um allseits verschweißte cylindrische Büchsen aus starkem Stahlblech mit zwei unter einem Winkel von etwa 60° am Cylindermantel eingesetzten Rohrstücken. Das eine Rohr ist weit und dient zum Füllen und Entleeren, das andere ist eng und kann mit der Stickstoffleitung verbunden werden. Zum Verschluß des engen Rohres dient eine Schraube, deren untere cylindrische Verlängerung den Totraum des Rohransatzes ausfüllt. Auf das weite Rohr kann eine zentral bis zur lichten Weite des Rohrs ausgebohrte Überwurfmutter aufgeschraubt werden, die wahlweise entweder das eigentliche Verschlußstück oder eine Ausfüllvorrichtung festzuhalten gestattet. Die Ausfüllvorrichtung (Fig. 4b) trägt über ihrer unteren Öffnung 2 Stege in geeignetem Abstand, die den Zweck haben, beim Ausgießen die Mahlkugeln zurückzuhalten. Verschlußstück und Unterteil der Ausfüllvorrichtung passen genau bis zum Mantel der cylindrischen Büchse in das weite Rohr hinein. Daher kann sich beim Mahlvorgang selbst nichts in dem weiten Rohr festsetzen und beim Ausgießen können auch keine Mahlkugeln in das weite Rohr gelangen und den Ausfluß stören. Das Innere des cylindrischen Behälters ist so ausgebildet, daß die Mahlkugeln die Oberfläche ohne jeden Totraum zu bestreichen vermögen. Der Übergang der beiden parallelen Grundflächen des Cylinders in den Cylindermantel erfolgt daher nicht scharf, sondern über eine Rundung, deren Krümmungsradius größer sein muß als der der kleinsten verwandten Mahlkugeln (vgl. Fig. 4c bei A).

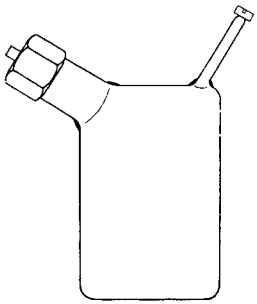


Fig. 5. Kugelmühle für luftempfindliche Stoffe, Ausführungsform für Kochen unter Rückfluß

Man kann diese Gefäße ohne weiteres in geeignet gebauten Drehvorrichtungen roticrend laufen lassen. Wir ziehen es vor, mit *Schwingmühlen* oder auf einem Schwingtisch zu arbeiten, wobei die zwei Ansatzrohre dauernd schräg nach oben gerichtet sind. So lassen sich auch Reaktionen unter dauernder Zermahlung des Reaktionsgutes ausführen. Erwartet man dabei eine stärkere Erwärmung oder eine Gasentwicklung, so läßt sich das — dann zweckmäßig etwas verlängerte — weite Ansatzrohr auch über ein elastisches Zwischenstück (Tombakschlauch, benzinfester Kunststoffschlauch u. dgl.) mit einem Rückflußkühler und einer

[15]) Liebigs Ann. Chem. **495**, 84, 93 (1932).

Gasableitung verbinden. Für diesen besonderen Zweck eignen sich am besten Büchsen nach Fig. 5 mit schräg zur Grundfläche gerichtetem Ansatz. Bei dieser Anordnung schwingt der angesetzte Tombakschlauch vorzugsweise in Richtung seiner größten Elastizität. Natürlich lassen sich solche Vorrichtungen auch heizen, am einfachsten durch seitlich schräg gegen die Cylindergrundfläche gerichtete Gasflammen.

Wir haben diese Gefäße in verschiedenen Größen in Gebrauch. Bewährt haben sich folgende Dimensionen:

	1.	2.	3.
Höhe	35	90	170 mm
Durchmesser	90	130	210 mm
Inhalt	0,2	0,9	6 l

Man arbeitet mit Stahlkugeln. Vor der erstmaligen Benutzung oder nach längerem Nichtgebrauch läßt man einige Zeit Sand bei Gegenwart eines Lösungsmittels mahlen und spült dann gut aus.

Völlig gefahrlos lassen sich Alkalihydrid-Suspensionen in Paraffin-Öl oder relativ hochsiedenden Medien handhaben. Häufig stören jedoch diese Beimischungen. Man kann solche Suspensionen an der Zentrifuge (s. unten) leicht auf andere Suspensionsmittel umstellen, wobei allerdings meist durch eingeschleppte Verunreinigungen die Oberfläche der Partikelchen schon etwas verändert wird und die Reaktionsfähigkeit leidet. Besser stellt man die Suspensionen jeweils in dem Mittel her, in dem man arbeiten will.

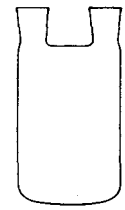


Fig. 6. Zentrifugenglas für luftempfindliche Stoffe

Suspensionen in Äther oder Pentan müssen mit einiger Vorsicht gehandhabt werden. Verschüttete Tropfen entzünden sich meist nach kurzer Zeit. Man achte darauf, daß keine größeren Mengen brennbaren Materials in unmittelbarer Nähe stehen. Im übrigen läßt sich das Umfüllen aus den Mahlgefäßen leicht ohne Verlust ausführen. Man hüte sich jedoch davor, diese Suspensionen etwa improvisiert in normalen Kugelmühlengefäßen herstellen zu wollen. In solchen Fällen erlebt man fast regelmäßig beim Ausfüllen sehr unangenehme Entzündungen.

Die Suspensionen bleiben bis etwa 15% (Molarität 19) LiH und 30% (Molarität 12) NaH gut flüssig. Nach dem Aufschütteln setzen sie sich sehr langsam ab, sofern man lange genug, z. B. über Nacht, vermahlen hat. Sie können wie Flüssigkeiten gehandhabt werden. Die Wertbestimmung erfolgt durch Titration nach vorsichtiger Zersetzung mit Alkohol und Wasser. Auch die Messung des entstandenen Wasserstoff-Volumens kann zur Titerbestimmung dienen. Wir beziehen den Titer stets auf das Volumen. Probenahme, z. B. durch Fortuna-Pipetten oder durch Eingießen in einen kleinen, feingeteilten Meßzylinder.

Arbeiten mit luftempfindlichen Stoffen an der Zentrifuge

Im Zuge unserer Arbeiten trat häufig das Problem der Klärung von Lösungen empfindlicher Stoffe unter Abtrennung indifferenter Niederschläge auf. Auch mußten feste luftempfindliche Reaktionsprodukte vom Lösungsmittel getrennt werden. Wenn es irgend geht, ersetzen wir in allen diesen Fällen das Filtrieren durch Zentrifugieren.

Die Zentrifugengläser haben die Form der Fig. 6. Sind größere Mengen Flüssigkeit zu klären, und kommt es auf die Lösung an, so nehmen wir derartige Gefäße

mit 400 ccm Inhalt, die in übliche V4A-Metallbecher einer großen 6-Becher-Zentrifuge passen. Wir haben auch kleinere, jeweils dem Verwendungszweck angepaßte Größen. Auf den Boden des Metallbechers kommt ein Stück Gummiplatte. In den Becher selbst wird soviel eines indifferenten Kohlenwasserstoffs, z. B. Benzol, gegeben, daß das Glasgefäß gerade eben wirklich oder wenigstens beinahe schwimmt (notfalls etwas Flüssigkeit aus dem Glasgefäße herausnehmen). In dieser Weise kann man ohne jede Bruchgefahr ziemlich dünnwandige, aus gewöhnlichem Glasrohr vor der Lampe hergestellte Glasgefäße benutzen. Die beiden Tuben der Zentrifugengefäße ermöglichen die Anwendung der üblichen Stickstofftechnik. Man verschließt mit Stopfen. Allerdings ist der endgültige Verschluß und das Wiederansetzen der Stickstoffleitung nicht mit völliger Exaktheit möglich. Man muß unter Überleiten eines starken Stickstoffstroms sehr rasch die Stopfen wechseln. (In einem „Stickstoffmanipulator" ginge natürlich alles ganz exakt.)

Will man diese Vorrichtungen zur Isolierung fester empfindlicher Stoffe benutzen, so verdrängt man das vorhandene Lösungsmittel unter gleichzeitigem Auswaschen des Niederschlags durch trockenes, luftfreies Pentan (soweit angängig), gießt zum Schluß das Pentan möglichst vollständig ab, taucht den Becher unter Durchleiten von Stickstoff in warmes Wasser ein oder evakuiert ihn. Das trockene Pulver läßt sich dann leicht unter Stickstoff ausfüllen.

Wir haben auch ähnliche Vorrichtungen aus Metall konstruiert, mit denen man mittels einer Siebplatte in der Mitte des Zentrifugengefäßes Kristalle und Mutterlauge unter Stickstoff durch Zentrifugieren trennen kann.

Herstellung von Lithiumaluminiumhydrid (*G.*)

Verwendet man frische ätherische Lithiumhydrid-Suspension, so macht die Herstellung von Lithiumaluminiumhydrid nach der üblichen Finholdt-, Bond-, Schlesingerschen Vorschrift[16]) nicht die geringsten Schwierigkeiten. Die Reaktion springt sofort mit dem ersten Tropfen der $AlCl_3$-Lösung an und läßt sich spielend beherrschen. Nach dem Abzentrifugieren des Lithiumchlorids kann man entweder die ätherische Lösung direkt verwenden oder auch den Äther zwecks Abscheidung des festen $LiAlH_4$ unter Stickstoff abdampfen. So bereitete gelöste oder feste Präparate reagierten stets merklich besser als beliebige Handelsprodukte. Bei Anwendung dieses Kunstgriffs besteht u. E. keinerlei Notwendigkeit, zu der von E. Wiberg und M. Schmidt[17]) empfohlenen Kombination $LiH + AlBr_3$ überzugehen.

Die Analyse aluminiumorganischer Verbindungen

Im Zusammenhang mit der Analyse aluminiumorganischer Verbindungen treten viele spezielle Probleme auf. Darüber soll später gesondert berichtet werden. Hier wollen wir nur einige kurze Hinweise geben auf diejenigen Analysenmethoden, die von uns in der täglichen Laboratoriumspraxis zur Überwachung unserer Reaktionen und Reinheitsprüfung unsere Produkte besonders häufig angewandt werden.

Aluminiumbestimmung. Man zersetzt die Substanzprobe, die man zuvor mit etwas Äther verdünnt hat (Zerdrücken einer abgewogenen Glaskirsche unter Äther, Einspritzen der Probe aus einer Fortunapipette unter die Ätheroberfläche

[16]) J. Amer. chem. Soc. **69**, 1199 (1947).

[17]) Z. Naturforsch. **7b**, 59 (1952). Alle von den Autoren einzeln aufgeführten Nachteile des $AlCl_3$-Verfahrens treffen für unsere Modifikation tatsächlich nicht zu.

oder anderes geeignetes Verfahren), durch vorsichtige Zugabe von Methanol und anschließend Wasser, treibt Äther und flüchtige Kohlenwasserstoffe ab und bestimmt in der zurückbleibenden wäßrig-methanolischen Suspension des Aluminiumhydroxyds das Aluminium nach O. Glemser und L. Thelen[18]). Etwa auftretende nicht oder schwerflüchtige, in Wasser unlösliche organische Anteile werden zweckmäßig zunächst durch Ausäthern beseitigt. In diesem Fall löst man das Aluminiumhydroxyd vorher durch Zugabe von Salpetersäure auf und stellt dann vor Anwendung des Glemser-Thelenschen Verfahrens mit Natronlauge gegen Phenolphthalein genau neutral. Dies ist auch bei Alkylaluminiumhalogeniden zweckmäßig. (Hier kann man aber auch auf die Neutralisation verzichten und später den Aluminiumwert um das Äquivalent des Halogenwerts erhöhen.)

Alkalibestimmung bei Gegenwart von Aluminium ($LiAlH_4$, komplexe Alkalialuminiumtetraalkyle, -trialkylhydride u. dgl.). Bei Gegenwart von Natrium kann man das Alkali unmittelbar nach der Zersetzung des Materials mit Wasser titrieren. Bei Gegenwart von Lithium erhält man wegen der Bildung schwerlöslicher Lithiumaluminate keine korrekten Werte. Titriert man in der Hitze, so werden die Werte richtig. Ehe wir dies erkannten, haben wir die Analysenprobe nach Zugabe von Ammonchlorid im Überschuß destilliert und das übergehende Ammoniak bestimmt.

Halogenbestimmung (in Alkylaluminiumhalogeniden): Volhard-Titration nach Zersetzen und Ansäuern mit Salpetersäure.

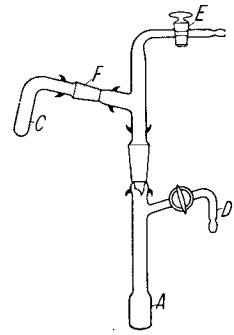


Fig. 7. Apparatur zur Zersetzung aluminiumorganischer Verbindungen

Bestimmung flüchtiger Gase bei der Zersetzung. Man benutzt einen Apparat nach Fig. 7. In A werden unter Stickstoff (N_2 durch Hahn D) 0,5 bis 0,6 ccm des zu untersuchenden Stoffes mit einer sorgfältig getrockneten Fortunapipette eingepipettiert und gewogen. C enthält die zur Zersetzung notwendige Menge Alkohol. Zur Milderung der sonst sehr heftigen Reaktion benutzt man zweckmäßig einen höheren Alkohol. Ein geeignetes nicht teures Produkt ist technisches Äthylhexanol. 2 bis 3 ccm des Alkohols reichen meistens aus. Unter Stickstoff wird die Apparatur zusammengesetzt und bei E an einen Quecksilbergasometer angeschlossen. Über D zieht eine Wasserstrahlpumpe den überschüssigen Stickstoff ab und das Quecksilber des Gasometers bis E. Dabei wird die Substanz in A mit einer Kältemischung auf —70 bis —80° gekühlt, um Substanzverluste zu vermeiden. Nach Schließen des Hahnes D ist die Apparatur für den Versuch bereit. Drehung von C in Schliff F gestattet tropfenweises Zuführen des Alkohols zur Probe. Man arbeitet hierbei zunächst sehr vorsichtig unter Kühlung von A auf —70 bis —80°. Sowie im Zersetzungsgefäß kein Unterdruck mehr vorhanden ist, was man an der Richtung der Verschiebung des Quecksilbermeniskus bei vorsichtigem Öffnen von E leicht erkennt, wird der Hahn bei E zum Gasometer voll geöffnet. Gegen Ende der Operation wird die Gasentwicklung langsamer. Man erwärmt jetzt das Gemisch in A bis zum Sieden und treibt gelöste Gasanteile über. Nach Temperaturausgleich kann das entwickelte Gasvolumen abgelesen werden. Hinzu kommt das vor- oder nachher ausgemessene Volumen des Zersetzungsgefäßes abzüglich des Volumens der zur Zersetzung benutzen Flüssigkeiten. Das auf Normalbedingungen reduzierte Volumen wird im Vergleich zum theoretisch erwarteten meist etwas zu niedrig gefunden, da anscheinend eine teilweise Rücklösung von Gas in der zur Zersetzung benutzten Flüssigkeit erfolgt, doch genügte uns die erzielte Genauigkeit vollauf.

[18]) Angew. Chem. **62**, 269 (1950).

Für die Kennzeichnung von aluminiumorganischen Verbindungen ist zunächst das Gesamtvolum entwickelter Gase wichtig, außerdem aber auch häufig dessen Zusammensetzung, die nach den normalen gasanalytischen Methoden ermittelt wird. Vielfach tritt Wasserstoff als Bestandteil auf. Wir bestimmten ihn meist rasch und recht genau in folgender Weise: Die Gasbürette mit der Analysenprobe ist über eine nur wenige ccm fassende, mit flüssiger Luft oder flüssigem Stickstoff gekühlte „Mikrofalle" mit einer zweiten Gasbürette verbunden. Man drückt das Gas langsam von der einen Bürette zur anderen und zur Kontrolle nochmals zurück. Das Restgas ist der Wasserstoff, dessen Reinheit man in bekannter Weise durch Verpuffen mit Sauerstoff kontrolliert. Auch das Kondensat kann nach dem Auftauen wieder aufgefangen und untersucht werden. Bei Methyl-aluminium-Verbindungen versagt das Verfahren in dieser Form. Man muß dann die gewöhnlichen gasanalytischen Methoden anwenden.

Die im folgenden beschriebenen Versuche werden in Abweichung von der im allgemeinen Teil gewählten Stoffeinteilung in der Reihenfolge gebracht, die sich aus der Systematik der Reaktionen ergibt, d. h. es werden zunächst alle Additionen an AlH_3, dann die an $LiAlH_4$ beschrieben. Es folgen Herstellung des Diäthylaluminiumhydrids sowie die damit ausgeführten reaktionskinetischen und präparativen Versuche.

Aluminiumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid und Olefine

1. Aluminium-trihexyl (G.). 1,5 g festes Aluminiumhydrid mit 40% Äther lösen sich beim Kochen (Sdp. 63°) in 20 ccm n-Hexen-(1) während einer Stunde bis auf eine geringe Trübung glatt auf. Nach Abdestillieren des Hexenüberschusses siedet der Rückstand bei $105°/\sim 10^{-3}$ (Bad 150°): 8,3 g = 10 ccm Aluminium-tri-n-hexyl (+ etwas Ätherat). Ber. Al 9,58 (Ätherfrei), Gef. Al 9,25.

2. Aluminium-triisooctyl (G.). Wir suspendierten 2,4 g festes Aluminumhydrid mit 40% Äther in 20 ccm 2-Äthyl-hexen-(1) (aus α-Buten bei 200° mit Aluminiumalkylen als Katalysator leicht herzustellen) und erhitzten vorsichtig im Ölbad unter N_2. Bei 80° (Bad) machte sich eine Spontanreaktion bemerkbar, derzufolge die Innentemperatur auf mindestens 13° über die Außentemperatur stieg. Das feste Aluminiumhydrid verschwand dabei sehr rasch. Die Aufarbeitung unter Kurzwegdestillation[19]) bei 115° (Bad) ergab 10,6 g eines farblosen Öls mit 7,2% Al. Ber. 7,45 für ätherfreies Aluminium-triisooctyl.

3. Aluminium-triisobutyl (M.). 30 g Aluminiumhydrid mit 35% Äther werden unter Stickstoff trocken in einem 500-ccm-Autoklaven mit 200 g völlig trockenem Isobuten zusammengebracht. Das Isobuten war durch eine Destillation unter Druck in einer 3-m-Füllkörperkolonne gereinigt worden. Der Autoklav wird unter Schütteln aufgeheizt. Die Addition von Aluminiumhydrid an Isobuten tritt bei 60—65° ein und ist nach 6—8 Stunden zu Ende. Nach Abblasen des überschüssigen Isobutens drückt man das flüssige Reaktionsprodukt mit Reinststickstoff in einen geeigneten hochangesetzten Claisenkolben mit einigen Raschigringen im Hals und destilliert im Vakuum. Dabei erhält man zwei deutlich getrennt siedende Fraktionen. Bei 33—35°/0,1—0,15 destilliert die erste Fraktion in Form einer farblosen, leicht beweglichen Flüssigkeit in die eisgekühlte Vorlage, wo sie zu langen farblosen Nadeln erstarrt (64 g). Erhöht man anschließend das Vakuum, so destilliert bei 58—59°/10^{-3} die zweite Fraktion (51 g), ebenfalls eine

[19]) Apparatur s. Liebigs Ann. Chem. **567**, 184, Anm. 12 (1950).

farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit in die Vorlage. Dieses Produkt bleibt bei 0° noch flüssig.

Fraktion 1 ist reines Aluminium-triisobutyl. Ber. Al 13,70; Gef. Al 13,65. Fraktion 2 ist das dazugehörige Ätherat.

Beide Fraktionen liefern beim vorsichtigen Zersetzen mit Alkohol oder Wasser nur Isobutan bzw. Fraktion 2 noch Äther. Die Gase aus der Zersetzung enthielten keinen Wasserstoff mehr.

4. Aluminiumtripropylätherat (*G.*). Man erhitzte 175 ccm einer 0,57-mol. Lösung von Aluminiumhydrid in Äther mit 21 g Propylen im Autoklaven langsam steigend während 6 Stunden bis auf 127°. Die Aufarbeitung ergab 15,6 ccm eines farblosen Öls vom Sdp. 76°/0,4 mit 12,3% Al. Ber. für $(C_3H_7)_3Al$: Al 17,3; für $(C_3H_7)_3Al \cdot C_2H_5O \cdot C_2H_5$[20]: Al 11,7.

5. Lithiumaluminiumtetraäthyl (*G.*). 18 g (0,473 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 550 ccm Äther wurden unter Stickstoff in einen 1-Liter-Autoklaven eingefüllt und mit Äthylen von 80 Atm. unter Schütteln gesättigt. Dann erwärmte man vorsichtig bis 113°. Bei dieser Temperatur stieg der Druck auf maximal 535 Atm. an, fiel im Laufe einiger Stunden ab und wurde schließlich annähernd konstant. Die Aufarbeitung ergab 102 g Destillationsrückstand (theor. 72 g) was darauf hindeutet, daß bereits in gewissem Umfang Polymerisation des Äthylens eingetreten war. Das zunächst ölige Reaktionsprodukt erstarrte beim Stehen zu einer noch mit Öl durchsetzten Kristallmasse, aus der das Öl mit Pentan unter Tiefkühlung herausgewaschen werden konnte.

Gef. Li 4,43 Al 18,5
Ber. Li 4,65 Al 18,0 für $LiAl(C_2H_5)_4$

0,1112 g Substanz mit 5 mg = 0,71 m.At.Li gaben 61,3 ccm = 2,74 mMole reines Äthan. Li:Äthan = 1:3,86.

6. Lithiumaluminiumtetrapropyl und Aluminiumtripropyl (*G.*). 8,3 g festes, ätherfreies (nach H_2-Entwicklung 92,5-proc.) Lithiumaluminiumhydrid wurden ohne Lösungsmittel im Autoklaven mit 83 g Propylen rasch auf 100° und dann langsam ansteigend schließlich auf 137° erhitzt. Nach dem Druckabfall zu urteilen, ist die Hauptreaktion bei 100—120° bereits nach etwa 30 Min. beendet, jedoch hielt man die Temperatur noch einige Stunden weiter auf 137°. Nach dem Erkalten blies man überschüssiges Propylen ab, gab unter Stickstoff Hexan in den Autoklaven und spülte das feste kristalline Reaktionsprodukt möglichst vollständig unter Luftausschluß in einen Kolben über. Erhalten nach Abdampfen des Hexans 40 g = 96,4% d. Th. festes Lithiumaluminiumtetrapropyl. Ber. Li 3,4; Al 13,1; Gef. Li 3,6; Al 13,0.

Zur Umwandlung in ätherfreies Aluminiumtripropyl erhitzten wir 29,7 g = 144 mMol des Komplexsalzes mit 200 ccm trockenen luftfreien Hexans zum Sieden und ließen wieder abkühlen, wobei sich das Salz fein verteilt ausschied. Hierzu gaben wir dann eine in der Kugelmühle hergestellte feine Suspension von 6,6 g = 48 mMol Aluminiumchlorid in Hexan. Das Gemisch erwärmte sich dabei. Schließlich erwärmten wir noch unter Rühren zum Sieden. Nach 30 Min. war nur noch ein geringer Restalkaligehalt vorhanden. Wir arbeiteten unter Zentrifugieren auf. Schließlich erhalten: 22,3 g = 75% d. Th. Aluminiumtripropyl vom Sdp. 65°/15. Ber. Al 17,3; Gef. Al 16,8.

Bei einer Wiederholung gaben wir die Aluminiumchloridsuspension nach dem Abblasen des Propylens direkt in den Autoklaven und erhitzten insgesamt

---

[20]) Die in der Literatur vielfach angegebene Formel der Ätherate mit $^3/_4$ Äther beruht wahrscheinlich auf einem systematischen Fehler, worüber später berichtet werden wird. Vgl. auch S. 117.

5 Stunden auf 60°. Dabei erhielten wir aus 20 g $LiAlH_4$ insgesamt 78,5 g = 84% destilliertes Aluminiumtripropyl mit 17,2% Al.

7. Aluminium-tri-n-hexyl über Lithiumaluminiumhydrid. In ähnlicher Weise stellten wir aus 21,8 g $LiAlH_4$ mit 250 ccm Hexen-(1) und $AlCl_3$ schließlich 122,5 g $Al(C_6H_{13})_3$ her (Kurzwegdestillation, Bad bis 130°). Ber. Al 9,57; Gef. Al 9,78.

Lithiumaluminiumhydrid und cyclische Olefine

8. Cyclopenten (M.). 13 g festes $LiAlH_4$ wurden mit 120 g Cyclopenten fein zerrieben, in einen Autoklaven eingeführt und 65 Stunden auf 110—123° erhitzt. Der Autoklaven-Inhalt, unter Stickstoff in einen Kolben übergeführt und vom Cyclopenten-Überschuß befreit, gab 58,5 g eines weißlich-grauen, festen pulvrigen Rückstands mit 3,16% Li und 12,35% Al.

$LiAlH_2(C_5H_9)_2$	Ber. Li 3,99	Al 15,6
$LiAlH(C_5H_9)_3$	Ber. Li 2,87	Al 11,2

Hiernach lag offenbar noch kein völlig einheitliches Produkt vor. Daher erhitzten wir 31 g des pulvrigen Rückstands erneut 72 Stunden lang mit 76 g Cyclopenten im Autoklaven auf 115—120° und arbeiteten in der gleichen Weise auf. Der feste Rückstand schmolz jetzt bei 72° und erstarrte beim Erkalten wieder zu einer festen weißen Masse, die jetzt 2,74% Li und 11,38% Al enthielt. 0,4218 g mit 0,048 g = 1,78 m.At.Al gaben 35,3 ccm = 1,58 mMol H_2 bei der Hydrolyse.

Die Zahlen stimmen befriedigend auf die Addition von 3 Molen Cyclopenten an 1 $LiAlH_4$.

9. Cyclohexen (Sch.). 8 g $LiAlH_4$ und 92 g Cyclohexen erhitzten wir im Autoklaven 24 Stunden auf 110—121°. Der Druck betrug bei 120° zunächst mehrere Stunden lang 4 Atm. Dann stieg er schließlich bis auf 58,6 Atm. an. Nach dem Erkalten wurde entspannt: 6,6 Liter Wasserstoff. Das entsprach weitgehend der für die Zersetzung $LiAlH_4 = LiH + 1^1/_2\,H_2$ zu erwartenden Menge (7 Liter). Bei Wiederholung des Erhitzens trat kein Wasserstoff mehr auf. Das kleine Defizit dürfte auf eine geringfügige Hydrierung des Cyclohexens zu Cyclohexan zurückzuführen sein, da Lithiumhydrid ein Hydrierkatalysator ist. Das eingesetzte Cyclohexen konnte praktisch vollständig (90 g) zurückerhalten werden. Der Rückstand (7,5 g) ist ein graues Pulver (Al + LiH).

10. Cycloheptен (Sch.). Zu 83 ccm einer Suspension von $LiAlH_4$ in Hexan mit 27,4 mg $LiAlH_4$/ccm gaben wir 24 g Cycloheptен und destillierten dann das Hexan an einer langen Vigreux-Kolonne unter Reinststickstoff sehr langsam im Laufe eines Tages bei einer Badtemperatur von 105° ab. Anschließend erhitzten wir noch 2×24 Stunden weiter auf 105°. Da sich das Material nach dieser Zeit durch abgeschiedenes Aluminium etwas grau gefärbt hatte, gaben wir das abdestillierte Hexan wieder zu, klärten an der Zentrifuge und trieben dann alles Flüchtige im Hochvakuum ab. Der Rückstand erstarrte bei Raumtemperatur zu einer weißen Kristallmasse. Ber. für $Li[Al(C_7H_{13})_3H]$ Li 2,09, Al 8,26; Gef. Li 2,09, Al 8,13. Die Produkte mit 2 bzw. 4 Cycloheptylresten würden 11,75 bzw. 6,4 Proc. Al enthalten.

11. Cycloocten (Sch.). Versuch analog dem vorigen, jedoch ohne anfänglich Hexan (50 g Cycloocten, 3,4 g $LiAlH_4$). Nachträglich wurde auch hier wieder mit Hexan verdünnt und zentrifugiert. Das Reaktionsprodukt war eine dicke, viskose Flüssigkeit mit 2,03 Li und 7,95 Al. Für die Addition von 2, 3 und 4 Molen C_8H_{14} berechnen sich Li 2,7 bzw. 1,88 bzw. 1,45; Al 10,9 bzw. 7,35 bzw. 5,65. Es unterliegt hiernach keinem Zweifel, daß auch hier 3 Mole des Cycloolefins in den Komplex eintreten.

Durch Zersetzen von etwa 10 g des Komplexsalzes mit Wasser erhielten wir 8,5 ccm eines Kohlenwasserstoffs vom Sdp. 147°, Schmp. +7° und n_D^{20} 1,4588 von leicht ungesättigtem Charakter. Titration mit Brom-Eisessig deutete auf eine Beimengung von 7,5% Cycloocten hin (Olefine bilden sich häufig bei der Hydrolyse metallorganischer Verbindungen mit Wasser in kleinen Mengen neben den Paraffinen, insbesondere bei stürmischer Selbsterhitzung). Wir versetzten die Gesamtmenge in etwas Eisessig mit Brom bis zur Gelbfärbung, fällten mit Wasser aus und destillierten schließlich den Kohlenwasserstoff vom schwer flüchtigen Dibromid vorsichtig ab. Danach lag der Schmp. bei +10,5° (reines Cycloocten 14,3°).

12. Isopropyl-cyclopentadien aus Dimethylfulven und Lithiumaluminiumhydrid. Beim Zutropfen von Dimethylfulven zu ätherischem $LiAlH_4$ (Rühren, Kühlen, Stickstoff) im Verhältnis 1:1 bildet sich ein dicker Brei eines Additionsprodukts. Nach Zersetzen mit Methanol, Wasser und verd. Salzsäure usw. erhält man 70—80% d. Th. Isopropylcyclopentadien vom Sdp. 28—30°/18, $n_D^{20} = 1{,}4639$.

Diäthylaluminiumhydrid (N.M.)

Ausgangsprodukt für Verfahren Nr. 1 und 2 ist das flüssige Ätherat des Diäthylaluminium-chlorids, das in verschiedener Weise erhalten werden kann, z. B. aus nach A. v. Grosse und J. M. Mavity[21]) hergestelltem Diäthyl-aluminiumchlorid durch Eintropfenlassen in luftfreien, abs. Äther — die Wärmetönung ist nicht groß — oder aus Aluminiumtriäthyl-ätherat durch Zutropfen von $^1/_2$ Mol Aluminiumchlorid, gelöst in (gleichfalls luftfreiem abs.) Äther. Hierbei ist die Wärmetönung nicht unbeträchtlich. Nach Abdampfen überschüssigen Lösungsmittels destilliert man das Diäthyl-aluminiumchlorid-ätherat auf jeden Fall zunächst einmal i. V. über. Das Destillat soll völlig wasserhell sein und kein Eisen (aus techn. $AlCl_3$, das man im übrigen ohne weiteres verwenden kann) mehr enthalten. Unsere Präparate (nach dem 2. Verfahren gewonnen) enthielten 20,1% Chlor, etwa 15,5% Aluminium und lieferten etwas über 90% der richtigen Menge Äthan. Chlor- und Aluminiumgehalt stimmen genau auf ein Ätherat mit „$^3/_4$“ Äther. Den gleichen merkwürdigen Äthergehalt soll nach den Literaturangaben[22]) auch das Aluminiumtriäthylätherat enthalten. Wahrscheinlich ist das nicht richtig[23]). Wir kommen darauf in einer späteren Arbeit zurück.

1. Mit Lithiumhydrid, einstufiges Verfahren

In einen sorgfältig getrockneten und mit Reinstickstoff gefüllten 500-ccm-Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter) füllt man 120 ccm abs. Äther und 76 g Diäthylaluminiumchlorid-ätherat ein und läßt unter Rühren 62 ccm einer im Tropftrichter (unter Stickstoff) gleichfalls gerührten 7-molaren LiH-Suspension in Äther zutropfen. Im Tropftrichter verbleibende Reste spült man mit etwas abs. Äther nach. Die Reaktionsmischung siedet auf und Lithiumchlorid scheidet sich aus. Anschließend erwärmt man etwa 15 Min. lang unter lebhaftem Rühren in einem auf 40—45° geheizten Wasserbad. Nach Abkühlung setzt sich das Lithiumchlorid rasch ab. Man entnimmt mit einer Fortuna-Pipette eine kleine klare (notfalls Zentrifugieren!) Probe und prüft nach Zugabe von Wasser und Salpetersäure auf Halogen. Notfalls rührt man und erwärmt weiter und korrigiert schließlich durch Zugabe kleiner Mengen Lithiumhydrid

[21]) J. org. Chemistry **5**, 106 (1940).

[22]) E. Krause u. B. Wendt, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 466 (1923).

[23]) Vgl. Krause-Grosse, Die Chemie der metall-organischen Verbindungen, Berlin 1937, S. 221, Fußnote 1 und neuerdings E. B. Baker u. H. H. Sisler, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4828 (1953).

bzw. Diäthyl-aluminiumchlorid. Die Lösung soll gerade eben kein Halogen mehr, aber Alkali höchstens in Spuren enthalten. Größerer Alkaligehalt scheint bei der späteren Destillation schädlich zu wirken. (Vielleicht ist ein winziger Restgehalt an Halogen (0,1%) zur Stabilisierung des Endprodukts besser.)

Man klärt an der Zentrifuge, wäscht den Bodensatz mit wenig Äther aus und saugt den Äther in einen zuvor sehr gut getrockneten 500-ccm-Claisenkolben rasch i. V. der Wasserstrahlpumpe (Reinststickstoff an der Kapillare) bei Raumtemperatur und schließlich bei einer Badtemperatur von 50° ab. Das Diäthylaluminiumhydrid destilliert im höchsten erreichbaren Vakuum (10^{-3} bis 10^{-4} mm) bei 55—56° als wasserhelle Flüssigkeit in die auf —20° gekühlte Vorlage. Die Badtemperatur soll dabei 80° nicht überschreiten. Gutverlaufende Versuche liefern bis zu 22 g (~ 70%) des Produkts. Die Ansätze lassen sich vergrößern. Entscheidend wichtig für den Erfolg ist aber rasches Durcharbeiten. Zweckmäßig bereitet man an einem Abend alles vor, beginnt den Versuch am Morgen und führt ihn noch am gleichen Tage bis zur Isolierung des Endprodukts durch. Feste Bodenkörper bei der Destillation scheinen die Disproportionierung zu Aluminiumtriäthyl und Aluminiumhydrid (d. h. Al + $1^1/_2$ H_2) sehr stark katalytisch zu beschleunigen. Beginnen sich bereits zentrifugierte oder partiell eingedampfte Lösungen zu trüben, so kann man den Ansatz häufig durch nochmaliges Zentrifugieren retten. Tritt die Disproportionierung bereits in einem frühen Stadium der Aufarbeitung auf, so bildet sich Aluminiumtriäthylätherat, das vom Diäthylhydrid durch Destillation nicht getrennt werden kann.

2. Mit Lithiumhydrid, zweistufiges Verfahren

Man arbeitet ähnlich wie im einstufigen Verfahren, jedoch mit etwas mehr als der doppelten Menge Lithiumhydrid in Suspension. Man kann auch auf die Herstellung der feinsten Suspension verzichten und einfach Lithiumhydrid, jetzt in reichlichem Überschuß (z. B. 3 Mol statt 2 Mol) unter Äther im Mörser gut zerreiben, in das Reaktionsgefäß einfüllen und dann das Diäthylaluminiumchlorid-ätherat zutropfen. Man rührt und erwärmt dann solange, bis der Alkaligehalt einer (z. B. durch Zentrifugieren) geklärten Probe den richtigen Wert erreicht hat und sich bei weiterem Erwärmen nicht mehr ändert. (Man arbeitet auf 1- bis 2-mol. Lösungen hin.) Man zentrifugiert, bestimmt endgültig Volum und Alkaligehalt der klaren Lösung und versetzt dann mit der genau äquivalenten Menge von Diäthylaluminiumchlorid-ätherat. Nach erneutem Zentrifugieren arbeitet man wie bei 1. beschrieben auf.

Die Arbeitsweise beim zweistufigen Verfahren mit weniger als 2 Mol, aber mehr als 1 Mol LiH ergibt sich von selbst. Man wendet zweckmäßig wieder LiH-Suspension an.

3. Mit Natriumhydrid

Wir haben mit Erfolg größere Mengen des Diäthyl-aluminiumhydrids in folgender Weise hergestellt: 415 g (3,44 Mole) Diäthyl-aluminiumchlorid (ätherfrei) wurden in einem mit Rührer und absteigendem Kühler versehenen Kolben mit 310 ccm 11,03-mol. Natriumhydrid-Suspension in Hexan versetzt. Man beobachtete nur eine geringe Erwärmung. Man erhitzte dann in einem Paraffinbad sehr langsam bis zum ganz gelinden Sieden des Hexans. Als nach $2^1/_2$ Stunden der größte Teil des Hexans abdestilliert war, war auch die Reaktion im wesentlichen fertig: Eine klar zentrifugierte Probe der Mischung hatte einen Halogengehalt entsprechend 3% des Gesamtchlors. Nach Zugabe von weiteren 10 ccm der gleichen Natriumhydrid-Suspension und 1 Stunde Rühren bei 120—125° Badtemperatur war die Reaktion beendet.

Diese Beschreibung entspricht genau einem bestimmten Versuch. Man muß trotzdem auf Überraschungen gefaßt sein. Die Reaktion des Natriumhydrids mit dem Diäthylaluminiumchlorid ist stark gehemmt, aber sehr exotherm. In siedendem Hexan tritt sie kaum ein bzw. sie verläuft sehr langsam. In dem beschriebenen Versuch gelang es offenbar gerade, den Siedepunkt der Reaktionsmischung

durch Abdestillieren des Hexans so allmählich zu steigern, daß in keinem Augenblick Wärmestauungen auftraten. Erhitzt man zu rasch, so kann es zu einer plötzlichen stürmischen Umsetzung unter Herausschleudern des (selbstentzündlichen!) Gefäßinhalts kommen. Zweckmäßig prüft man schon während der ersten Reaktionsphase an laufend gezogenen Proben, ob der Halogengehalt der flüssigen Phase richtig abnimmt. Je langsamer dies geschieht, um so vorsichtiger muß man sein. Notfalls gibt man einen Teil des etwa schon abdestillierten Hexans zurück. Wir beabsichtigen, die Reaktion weiter zu studieren und hoffen, bald eine besser zu beherrschende Ausführungsform bekanntgeben zu können.

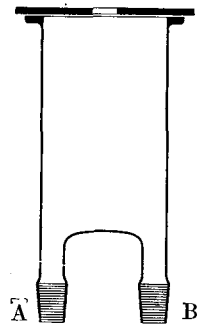


Fig. 8. Stickstoffschleuse

Das bei der Reaktion entstehende Diäthyl-aluminiumhydrid war wesentlich stabiler und deshalb leichter zu handhaben als das nach dem 1. und 2. Verfahren gewonnene Produkt: Wir ließen den oben beschriebenen Versuchsansatz über Nacht stehen, wobei sich der Natriumchlorid-Schlamm weitgehend absetzte. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgezogen und durch Zentrifugieren ganz geklärt, darauf bei 60° im Vakuum von Resten des Hexans befreit. Destillation im Hochvakuum (etwa 10^{-3} mm) lieferte 132 g Aluminiumdiäthylhydrid.

Der Kochsalz enthaltende breiige Schlamm wurde gesondert im Hochvakuum destilliert. Er lieferte weitere 91 g des Diäthylhydrids. Gesamtausbeute 223 g = 75,5% d. Th.

Das Produkt hat (ebenso wie die reinen, nach Verfahren Nr. 1 oder 2 gewonnenen Präparate) 31,4% Aluminium ($C_4H_{11}Al$, Ber. Al 31,4). Es liefert bei der Zersetzung praktisch genau 3 Mol Gas mit genau $^1/_3$ Volum Wasserstoff. Das reine Präparat zeigte folgende physikalische Konstanten:

$$d_4^{20}: 0{,}808;\ n_\alpha^{20}: 1{,}47012;\ n_{He}^{20}: 1{,}47396;$$
$$n_\beta^{20}: 1{,}48267;\ n_\gamma^{20}: 1{,}48959.$$

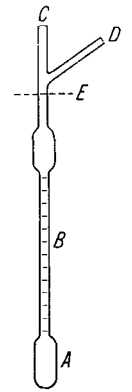


Fig. 9. Kontraktometer

Vorrichtungen zur Bestimmung der Dichte und der Brechungsindices (mit dem großen Pulfrich-Refraktometer) selbstentzündlicher Flüssigkeiten haben E. Krause und A. v. Grosse[24]) angegeben. Unser Pyknometer war (unter Weglassen des Thermometers) einfacher als das dort beschriebene. Es wurde zum Temperieren in ein Bad gestellt. Zum Einfüllen der Flüssigkeit in das Pyknometer oder in den Trog des Refraktometers bewährte sich eine *Stickstoffschleuse* nach Fig. 8. Bei A wird das zu füllende Gefäß, bei B der Vorrat angeschlossen. Beide hängen an strömendem Stickstoff. Der Stickstoff geht durch die Schleuse und entweicht durch die Bohrung der oben als Verschluß aufgelegten plangeschliffenen Platte. (Die Schleuse hat oben einen Planschliff.) Man führt durch die Bohrung eine (notfalls unten kapillar verlängerte) Fortuna-Pipette ein, entnimmt die Probe aus dem Vorrat und kann sie nach Verschieben der Verschlußplatte leicht und sauber durch A an die gewünschte Stelle bringen.

Addition von Diäthyl-aluminium-hydrid an Olefine
Reaktionskinetische Versuche (M. Sch.)

Wir arbeiteten mit dem in Fig. 9 wiedergegebenen sehr einfachen „*Kontraktometer*", dessen Funktion sich aus der Zeichnung ohne weiteres ergibt. Bei D wird die Stickstoffleitung, bei C der eine Schenkel der „Stickstoffschleuse" an-

[24]) Die Chemie der metallorganischen Verbindungen, Berlin 1937, S. 807.

gesetzt. Bei E wird schließlich abgeschmolzen. Teil A hatte etwa 6 ccm Inhalt, das graduierte Rohr B war dann etwa 3 mm weit und in 0,004 ccm graduiert. Nach einiger Übung findet man leicht heraus, wieviel man einfüllen muß, damit der Flüssigkeitsmeniskus in B bei der Versuchstemperatur (65 bzw. 78°) zu Beginn gerade etwa an das obere Skalenende wandert. Die obere Erweiterung ist nötig zur Durchmischung: Nach dem Abschmelzen läßt man noch bei Raumtemperatur durch passendes Neigen des Kontraktometers den Inhalt einige Male zwischen A und der oberen Erweiterung hin- und herlaufen. Man umhüllt das Kontraktometer mit Drahtnetz und hängt es in einen Dampfthermostaten ein (8 cm weites, 50 cm langes, unten geschlossenes zylindrisches Glasrohr mit Siedeflüssigkeit, oben Einhängekühler). Man sorgt dafür, daß der Rückfluß nicht unmittelbar auf das Kontraktometer tropft.

Der Meniskus wandert zunächst nach oben und kehrt dann um. Der Zeitnullpunkt wird willkürlich gemessen, und zwar — bei langsamen Reaktionen — sowie der Meniskus einige Minuten praktisch stehengeblieben ist, bei schnellen Reaktionen kurze Zeit nach der Umkehr bereits in der Rückkehrphase. Der Temperaturausgleich erfordert etwa 5 Min. Man notiert zusammengehörige Meniskusstellungen und Zeiten und erhitzt zum Schluß noch einige Zeit weiter zur Kontrolle der Einstellung.

Beispiel 1. (Olefinüberschuß.) 5,15 ccm (3,51 g) 2-Methylpenten-(1) [CH_3—CH_2—CH_2—$C(CH_3)=CH_2$] + 1,58 ccm (1,27 g) $HAl(C_2H_5)_2$, Molverhältnis 2,8:1, erhitzt auf 64,7° (Methanoldampf). Gesamtkontraktion 0,30 ccm = 4,5% des Gesamtvolums bzw. 19% des $(C_2H_5)_2AlH$-Volums.

Zeit (Min.)	0	5,5	18*)	31,5	47	55	94	115	183
Skalenteile (willkürlich)	23,7	22,0	19,3	17,5	16,3	15,9	15,2	14,9	14,7
Kontraktion (Sk. Teile)	0	1,7	4,4	6,2	7,4	7,8	8,5	8,8	9,0
Umsatz in %	0	18,9	48,9*)	68,8	82,2	86,7	94,4	97,8	100

*) Halbumsatzzeit 18—19 Min.

Beispiel 2. (Diäthyl-aluminiumhydrid im Überschuß.) 1,85 ccm (1,26 g) 2-Methylpenten-(1); 4,75 ccm (3,84 g) Diäthyl-aluminiumhydrid. — Molverhältnis 1:3, erhitzt auf 78,3° (Äthanoldampf). Gesamtkontraktion 0,336 ccm = 5,1% des Gesamtvolumens oder 18,2% des Olefinvolumens.

Zeit (Min.)	0	3,0	5,5	9,5*)	12,5	19*)	25	90	140
Kontraktion (Sk. Teile)	0	2,3	3,3	5,3	6,3	7,8	8,8	10,3	10,3
Umsatz in %	0	22,3	32,3	51,5*)	61,2	75,7*)	85,5	100	100

*) Halbumsatzzeit etwa 9 Min.; $^3/_4$-Umsatzzeit etwa 2 × 9 Min.

Präparative Versuche. Wir bringen je ein Beispiel für die beiden Grenzfälle der (annähernd) glatten 1:1-Adition und der weitgehenden Disproportionierung. Ausführlich werden wir in einer späteren Publikation auf diese Reaktion zurückkommen.

Isohexyldiäthylaluminium (N., M.)

5 g Diäthyl-aluminiumhydrid wurden mit 15 g 2-Methyl-penten-(1) („dimeres Propen" aus Propylen und etwas Aluminiumalkylen bei 200° leicht zu erhalten[3])) in eine Stickstoffröhre eingeschmolzen und 48 Stunden lang auf 65° gehalten.

Nach dem Abkühlen vertrieb man zunächst den überschüssigen Kohlenwasserstoff und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. Sdp. 42,5—44°/10; erhalten 8,6 g = 86% d. Th.

Gef. Al 16,3; Ber. für $C_{10}H_{23}Al$ Al 15,9

0,4817 g (mit 0,0785 mg = 2,9 m At.Al) des Produkts lieferten bei der Hydrolyse 132 ccm = 5,9 mMol Gas (0°, 760 mm) mit 98—99% Äthan. Also Al:Äthan = 1:2,04. Der etwas zu hohe Aluminiumwert und der entgegen den sonstigen Erfahrungen mit der Methode (Gaswerte meist etwas zu niedrig) reichlich genaue Äthanwert deuten darauf hin, daß in geringem Umfang auch hier Disproportionierung eingetreten, dem Reaktionsprodukt somit schon ein wenig Aluminiumtriäthyl beigemengt war.

Diäthyl-aluminium-hydrid und Cyclohexen (Sch.)

82 g (1 Mol) reinstes Cyclohexen wurden mit 17 g (0,2 Mol) Diäthyl-aluminiumhydrid unter langsamem Überleiten (T-Stück oben am Rückflußkühler) von Stickstoff 167 Stunden in einem Rundkolben zum gelinden Sieden erhitzt. Darauf destillierte man nichtumgesetztes Cyclohexen (62 g) wieder ab und erhielt 30 g Rückstand (7 g Verlust). Dieser gab bei 48—56° unter 10^{-3} mm 12,6 g Destillat und 16,4 g nichtdestillierbaren Rückstand, der beim Erkalten zu einer weißen kristallinen Masse erstarrte. Das Destillat war im wesentlichen Aluminiumtriäthyl (Ber. Al 23,6; Gef. Al 22,4).

Hydrolyse: Reines Äthan in der richtigen Menge, kein Wasserstoff. Der kristalline Rückstand enthielt 12,73% Al. 0,7500 g mit 0,0955 g = 3,54 mAt. Al gaben 65 ccm = 2,9 mMol Äthan. Dies stimmt annähernd auf die Zusammensetzung $Al(C_6H_{12})_2C_2H_5$ (Al 12,0).

Einige Gramm des Rückstands wurden vorsichtig mit Wasser und verd. Schwefelsäure versetzt und die entstandene kleine Ölschicht abgetrennt. Nach dem Trocknen über etwas Calciumchlorid und Destillieren über einem Körnchen Natrium zeigte der Kohlenwasserstoff folgende Konstanten: Sdp. 80,6° (80,8), Schmp. +3,2° (+6,4°)), n_D^{20} 1,4288 (1,4254). In Klammern die Werte für reines Cyclohexan.

Ähnlich sind die Ergebnisse bei der Anlagerung von Diäthyl-aluminiumhydrid an Cyclopenten und Cycloocten. Man kommt jedoch mit geringeren Versuchszeiten aus (bei Cyclopenten muß unter Druck erhitzt werden). Aus dem Reaktionsprodukt des *cis*-Cyclooctens wurde durch Hydrolyse Cyclooctan (Schmp. 11°, n_D^{20} 1,4581 gegen 13—14° und n_D^{20} 1,4563 für reines Cyclooctan) erhalten.

Über vielgliedrige Ringsysteme XIV: Cycloolefine mittlerer Ringgröße

Von *Karl Ziegler, Hans Sauer, Ludwig Bruns, Helga Froitzheim-Kühlhorn* und *Josef Schneider*[1])

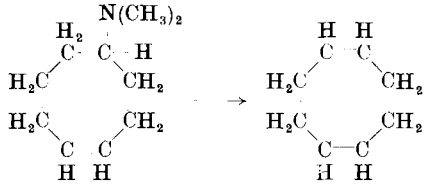
(Mit 8 Figuren im Text)

Vor einiger Zeit haben K. Ziegler und H. Wilms[2]) über ungesättigte Acht-Ringe berichtet, die sich durch das Vorhandensein von Doppelbindungen in *trans*-Stellung auszeichneten. Dabei hatte es sich ergeben, daß bei der Einführung von Doppelbindungen nach dem Verfahren der „erschöpfenden Methylierung" eine starke Neigung zur Herausbildung der *trans*-Konfiguration besteht, sofern die Spannungsverhältnisse dies überhaupt zulassen.

Auf dieser Erkenntnis fußend, haben sich dann mehrere Autoren[3]) mit *trans*-Cycloolefinen beschäftigt, worauf wir im einzelnen noch eingehen werden. Die Arbeiten haben sich dabei z. T. in Richtungen bewegt, die man als normale Fortsetzung unserer Untersuchungen bezeichnen kann. Wir haben die Ziegler-Wilmssche Arbeit in der Zwischenzeit auf ziemlich breiter Basis unter verschiedenen Gesichtspunkten fortgeführt und geben hiermit weitere Resultate bekannt.

I. Das labile Cyclooctadien-(1,5) und seine Reaktionen

Doppelbindungen in gespannten Ringen zeichnen sich durch gesteigerte Reaktionsfähigkeit aus. Dies gilt in besonders hohem Maße für das labile *trans-(trans ?)*-Cyclooctadien-(1,5) (II), wie es durch Abbau der quartären Base aus 1-Dimethylamino-cyclooctadien-(4) (I) erhalten werden kann.



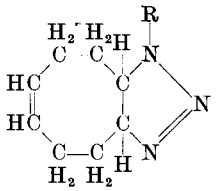
I II

[1]) Die Namen meiner Mitarbeiter sind hier in der Reihenfolge genannt, in der sie nacheinander an der Untersuchung beteiligt waren. K. Ziegler.

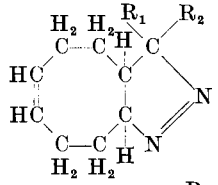
[2]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 1 (1950).

[3]) A. T. Blomquist, R. E. Burge, A. C. Sucsy, L. H. Liu u. J. C. Bohrer, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3636, 3643 (1952); V. Prelog, K. Schenker u. H. H. Günthard, Helv. chim. Acta **35**, 1598 (1952); V. Prelog, K. Schenker u. W. Küng, Helv. chim. Acta **36**, 471 (1953).

Schon R. Willstätter und H. Veraguth[4]) hatten die große Neigung des Kohlenwasserstoffes zur Di- und Polymerisation beobachtet. Ziegler und Wilms[5]) hatten zusätzlich gefunden, daß das labile Cyclooctadien-(1,5) auch sehr lebhaft 1 Molekül Phenylazid addiert (zu III, R = C_6H_5). Wir haben jetzt weiter festgestellt, daß ähnlich leicht Stickstoffwasserstoffsäure (zu III, R = H), Diazomethan, Diazoessigester und Diphenyldiazomethan (zu IV, a—c) addiert werden:



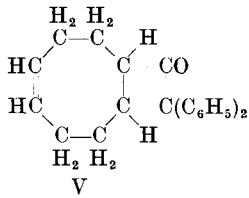
III



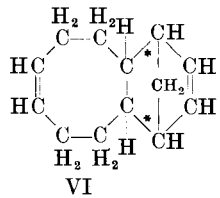
IV

a: $R_1=R_2=H$
b: $R_1=H$, $R_2=CO_2C_2H_5$
c: $R_1=R_2=C_6H_5$

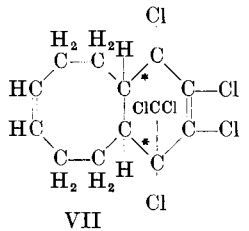
Der Kohlenwasserstoff lagert auch spielend Diphenylketen an (zu V). Am meisten bemerkenswert erscheint uns jedoch die Tatsache, daß das labile Cyclooctadien-(1,5) sehr stark entwickelte dienophile Eigenschaften hat: Cyclopentadien und mehr noch Hexachlorcyclopentadien werden mit explosionsartiger Heftigkeit addiert (zu VI und VII). Auch Butadien kann, wenn auch nicht



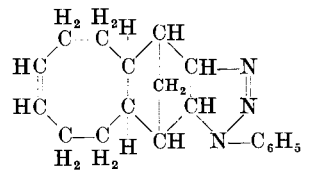
V



VI



VII



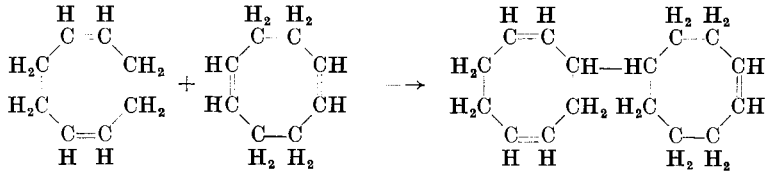
VIa

[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1975 (1905); **40**, 957 (1907).
[5]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 8 (1950).

ganz so leicht, angelagert werden. Das stabile *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,5) (dimeres Butadien) verhält sich gegenüber den gleichen Stoffen ganz anders und ist viel reaktionsträger. In den Additionsprodukten VI und VIa dürften die zwei mit * gekennzeichneten Valenzen mit Bezug auf den Acht-Ring *trans*-Konfiguration besitzen. (Beim Cycloocten sind 2 verschiedene Phenylazidadditionsprodukte bekannt, von denen das eine mit Bezug auf den 8-Ring *cis*-, das andere *trans*-Konfiguration haben muß.)

Das Additionsprodukt von Cyclopentadien an labiles Cyclooctadien-(1,5) (VI) ist an der übriggebliebenen Doppelbindung des 8-Ringes gegenüber Reagentien auf gespannte Doppelbindungen inaktiv. Dagegen besitzt jetzt die Doppelbindung im gespannten *endo*-Methylen-cyclohexen-Ring (rechte Hälfte von VI) im Sinne von Alder und Stein[6]) gesteigerte Reaktionsfähigkeit: VI addiert leicht Phenylazid zu VIa, einem kristallisierten, festen Stoff.

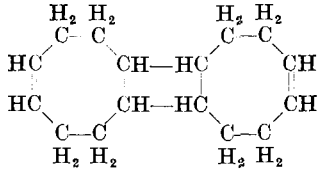
In diese Gruppe von Reaktionen gehört offenbar auch der spontane Übergang des labilen Cyclooctadiens-(1,5) in ein kristallisiertes Dimeres bei mehrtägigem Stehen bei Raumtemperatur. C. Harries[7]) hat dieses Dimere bereits ozonisiert und dabei u. a. Bernsteinsäure erhalten. Er schloß hieraus, das Dimere bilde sich gemäß dem folgenden Schema:



durch Anlagerung einer C-H-Bindung des einen Moleküls an die Doppelbindung des anderen. Wir fanden jedoch, daß das Dimere nur 2 Moleküle Wasserstoff bei der Hydrierung aufnimmt. Das Tetrahydroderivat ist kristallin und schmilzt bei 68,5°. Es ist völlig verschieden vom (flüssigen) Dicyclooctyl[8]). Die Formulierung von C. Harries kann daher nicht richtig sein. Damit steht im Einklang, daß nach vorsichtiger Behandlung mit Ozon sich nur sehr kleine Mengen Bernsteinsäure unter den Spaltprodukten vorfinden. Bei starker Überozonisation erhält man jedoch beträchtlich mehr Bernsteinsäure. Wir schließen daraus, daß die Bernsteinsäure sich

[6]) Liebigs Ann. Chem. **485**, 211 (1931); **501**, 41 (1933).
[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 671, 676 (1908).
[8]) W. Reppe und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. **560**, 1, 41 (1948); s. auch L. Ruzicka u. H. A. Boekenoogen, Helv. chim. Acta **14**, 1319, 1327 (1931).

im Zuge undurchsichtiger Oxydationsprozesse bildet und daß sie kein normales Ozonisationsprodukt ist. Dann kommt man für das dimere Cyclooctadien-(1,5) zwanglos zur Formel VIII mit einem 4-Ring. Es liegt somit einer der relativ seltenen Fälle des Übergangs eines Olefins in ein Cyclobutanderivat vor, ähnlich wie er in neuerer



VIII

Zeit vor allem bei fluorierten Äthylenen[9]) entdeckt und auch für Acrylnitril[10]) und Butadien[11]) als möglich nachgewiesen ist.

Was die Konfiguration des Dimeren anbetrifft, so rechnen wir mit der Möglichkeit, daß die 2 Ketten von je 6 C-Atomen *trans*-Stellungen des zentralen Cyclobutanrings überbrücken. Modellmäßig ist das möglich. Eine ähnliche *trans*-Anordnung an einem Cyclobutanring dürfte auch in dem Diphenylketen-Additionsprodukt V vorliegen.

Ähnliche Reaktionen wie sie hier beim labilen Dien so besonders ausgeprägt beobachtet werden, sind auch bei einfachen ungesättigten *trans*-Cycloolefinen möglich, und es ist eine reizvolle (schon in der Arbeit von Ziegler und Wilms angedeutete) Aufgabe, die Abstufung der Reaktionsfähigkeit mit der Ringweite zu studieren. Solche Versuche werden im übernächsten Abschnitt beschrieben. Im nächsten Abschnitt wird vorher auf eine Untersuchung eingegangen werden, die im Zusammenhang mit der Frage nach der Konfiguration des labilen Cyclooctadiens-(1,5) angestellt wurde.

Erhitzt man labiles Cyclooctadien-(1,5) auf über 100°, so geht es, wie schon Willstätter und Veraguth beobachtet haben, in ein weißes hochschmelzendes Polymeres über, das von dem Dimeren ganz verschieden ist. Wir prüften jetzt das Verhalten des labilen 1,5-Diens beim Erhitzen in hoher Verdünnung und bei Gegenwart von Inhibitoren der Polymerisation. Unter diesen Umständen (10 Stunden 110°) wurden 20% in das kristallisierte Dimere umgewandelt, 37% zu stabileren Kohlenwasserstoffen isomerisiert. Der Rest war höher molekular und nicht zu identifizieren. Das Umlagerungsprodukt wurde als eine Mischung von etwa 2 Teilen stabilem *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,3) und 1 Teil *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,5) erkannt. Cyclooctadien-(1,4) fehlt merkwürdigerweise; dieser uns wohlbekannte Kohlenwasserstoff (s. unten S. 129) verträgt ein tagelanges Erhitzen auf 140—150° anstandslos. Er kann somit kaum als Zwischenprodukt zwischen dem labilen 1,5- und stabilen 1,3-Dien aufgetreten sein.

[9]) A. L. Henne u. R. P. Ruh, J. Amer. chem. Soc. **69**, 279 (1947).
[10]) E. C. Coyner u. W. S. Hillmann, J. Amer. chem. Soc. **71**, 324 (1949).
[11]) H. W. B. Reed, J. chem. Soc. [London] **1951**, 685.

II. Zur Kenntnis der Cyclooctadiene

K. Ziegler und H. Wilms[2]) haben gezeigt, daß sich mit „Hükkel"-Modellen außer dem *cis-cis*-Produkt nur ein *trans-trans*-Cyclooctadien-(1,5) vernünftig darstellen läßt. *Cis-trans*-Cyclooctadiene beliebiger gegenseitiger Lage der Doppelbindungen sehen, in Hükkel-Modellen wiedergegeben, sehr sonderbar aus, was durch die folgende Abbildung 1 nochmals verdeutlicht sei.

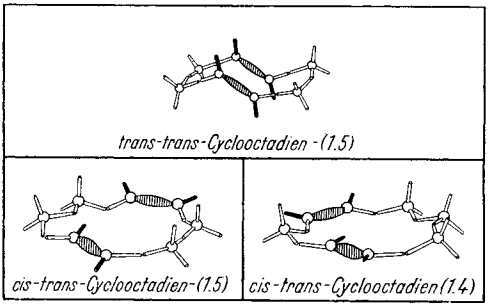
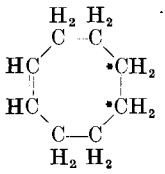
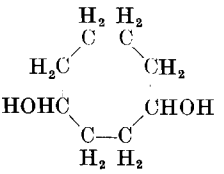


Fig. 1. Modelle verschiedener Cyclooctadiene

Dem Augenschein der Modelle widersprechen die Beobachtungen, daß das labile Dien nur je 1 Mol Phenylazid, Diazomethan usw., Cyclopentadien usw. oder Diphenylketen addiert, und daß bei der partiellen Hydrierung sicher nur *cis*-Cycloocten entsteht. Die Annahme, daß beim Eingriff an einer Doppelbindung sich die zweite regelmäßig umlagert, hat zwar nach der Entdeckung der sog. „transanularen" Reaktion durch A. C. Cope[12]) und Mitarbeiter und V. Prelog[13]) und Mitarbeiter an Wahrscheinlichkeit gewonnen, denn die zwei Doppelbindungen befinden sich in der gleichen gegenseitigen Lage wie etwa die beiden $*CH_2$-Gruppen zur Doppelbindung des Cyclooctens IX, die bei der transanularen Oxy-



IX



X

[12]) A. C. Cope, S. W. Fenton u. C. F. Spencer, J. Amer. chem. Soc. **74**, 588 (1952).

[13]) V. Prelog u. K. Schenker, Helv. chim. Acta **35**, 2044 (1952); V. Prelog, K. Schenker u. W. Küng, Helv. chim. Acta **36**, 471 (1953).

dation von IX zu X in Mitleidenschaft gezogen werden[14]). Trotzdem erschien im hier gegebenen Zusammenhang die Prüfung der Frage wichtig, ob es ähnliche labile Cyclooctadiene auch mit einer anderen gegenseitigen Lage der Doppelbindung als der 1,5-Stellung gibt. Würde die Existenz solcher Stoffe sicher nachgewiesen, so würde damit die Annahme der *trans-trans*-Konfiguration (als der *trans*-Anordnung mit der vergleichsweise geringsten Spannung) für das labile 1,5-Dien nicht mehr zwingend notwendig erscheinen. Allerdings würde das gleichzeitig bedeuten, daß hier die Hückel-Modelle zur anschaulichen Beschreibung der Verhältnisse versagen.

Aus dieser Überlegung heraus haben wir uns nochmals recht ausführlich mit der präparativen Erschließung der Gruppe der Cyclooctadiene beschäftigt. Soweit das dargelegte Problem berührt wird, traf sich unsere Untersuchung schließlich mit Experimenten, die A. C. Cope und L. L. Estes[15]) von einem anderen Ausgangspunkt her unternommen hatten.

Die Grundlage unserer Versuche bildete das 8-Ring-Dimere des Butadiens oder *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,5). K. Ziegler und H. Wilms[16]) hatten gezeigt, daß es sich bei Gegenwart von Inhibitoren der Kettenpolymerisation in um so größerer Menge aus Butadien bildet, je höher die Versuchstemperatur ist. Sie hatten in einer etwas mühevollen Serie von Einzelversuchen im Autoklaven bei 270° ein Rohdimeres mit etwa 11% Cyclooctadien (neben 89% Vinylcyclohexen) erhalten und daraus einige 100 ccm stabiles Cyclooctadien-(1,5) gewonnen. Dieser Weg in die Cyclooctanreihe wurde jetzt verbessert und weiter ausgebaut. Nur so kommt man bequem zu diesem Cyclooctadien mit der größtmöglichen gegenseitigen Entfernung der Doppelbindungen. Die relativ bescheidene Ausbeute kann dabei in Kauf genommen werden, da Butadien als wohlfeiles Produkt der Großtechnik leicht in beliebigen Mengen zur Verfügung steht.

Neuerdings sind zwar Versuche bekannt geworden[17]), nach denen Cyclooctatetraen durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in stabiles Cyclooctadien-(1,5) übergehen soll. Wenn diese Angaben der Nachprüfung standhalten, so könnten die weiter unten beschriebenen Umwandlungen auch an Cyclooctatetraen als Ausgangsstoff angeschlossen werden. Aber auch dann halten wir unseren Weg vom Butadien her für den bequemeren, wenn größere Mengen Cyclooctadien-(1,5) gewünscht werden.

Befunde von R. E. Foster[18]), nach denen sich aus Butadien in Gegenwart von Nickelcyanid (Reppes Cyclooctatetraen-Kontakt!) schon bei 80° überwiegend

---

[14]) Hierauf hat H. Wilms in einer Diskussionsbemerkung zu einem Vortrag von mir in Mülheim/Ruhr am 17. Dez. 1953 hingewiesen. Ziegler.

[15]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 1128 (1950).

[16]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 3 (1950).

[17]) General Aniline- and Film-Corporation R. M. Elofson, A. P. 2594889 (1952), C. A. **47**, 608c (1953).

[18]) A. P. 2504016 (Dupont, C. A. **44**, 7873a (1950).

Cyclooctadien-(1,5) bei der Dimerisation (100 Stunden, Umwandlungsgrad nur 3%) bilden soll, konnten wir bei einer Nachprüfung nicht bestätigen. Dagegen hat H. W. B. Reed[19]) ganz neuerdings gezeigt, daß man die Polymerisation des Butadiens zu Cyclooctadien und zu noch höheren Ringen durch Triphenylphosphin-Nickelcarbonyl sowie Trimethyl- und Triphenylphosphit-Nickelcarbonyl sehr günstig beeinflussen kann. Wenn, was nach den Angaben des Autors zunächst noch zweifelhaft erscheint, die Übertragung der Versuche in einen größeren Maßstab gelingt, so liegt hier sicher ein sehr aussichtsreicher Weg in die Cyclooctan-Reihe vor.

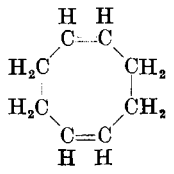
Die thermische Dimerisation des Butadiens in einzelnen Chargen, an die unsere Versuche anknüpften, ist sehr lästig. Wir stellten das Verfahren auf einen kontinuierlichen Prozeß um. Erste Versuche in dieser Richtung scheiterten allerdings. Wir versuchten durch Einpressen von flüssigem Butadien mittels Druckstickstoffs von 200 Atm. von oben her in ein senkrecht stehendes vorgeheiztes Druckrohr zum Ziele zu kommen. Das Dimere sollte dabei laufend unten abgezogen werden. Unter diesen Bedingungen fand jedoch unter stoßartiger spontaner Drucksteigerung Selbstzersetzung des Butadiens in Kohlenstoff und Wasserstoff statt, und der Überdruck entwich durch den elastisch nachgebenden oberen Flanschverschluß des Druckrohres.

Wir erinnerten uns dann an erste, bisher nicht ausführlich bekanntgegebene Versuche von Ziegler und Wilms[20]), nach denen gasförmiges Butadien von Normaldruck, durch ein auf 450° geheiztes Glasrohr geleitet, ziemlich glatt in flüssige Kondensationsprodukte übergeht, die aber nur noch zum geringen Teil die normalen Dimeren und Cyclooctadien nur in einer gerade nachweisbaren Spur enthalten. Durch Erhöhen des Butadien-Drucks mußte sich das Temperaturgebiet der raschen rein thermischen Dimerisation des Butadiendampfes nach unten hin in einen Bereich verschieben lassen, in dem die normalen Dimeren keine sekundären Veränderungen mehr erlitten. Durch Vorversuche mit den Butadien-Dimeren selbst wurde ermittelt, daß man mit der Versuchstemperatur möglichst nicht über 330° hinausgehen darf. Zur schnellen Dimerisation genügt bei dieser Temperatur (die sich bequem durch siedendes Phenanthren konstant halten läßt) ein Butadien-Druck von etwa 15 Atm. Zufällig entspricht das gerade dem Dampfdruck des Butadiens bei 100°. Verbindet man daher einen durch siedendes Wasser geheizten Vorratsbehälter für Butadien über ein heizbares Zwischenrohr mit einer gleichfalls auf 100° gehaltenen Vorlage, so passiert zunächst nichts. Es stellt sich aber im ganzen System der Dampfdruck des Butadiens (15 Atm.) ein. Bringt man jetzt das Zwischenrohr auf 300—330°, so setzt die Reaktion ein, derzufolge sich in der Vorlage Butadien-

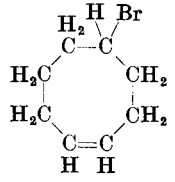
[19]) J. chem. Soc. [London] **1954**, 1931.
[20]) Liebigs Ann. chem. **567**, 4 (1950).

Dimere flüssig kondensieren, so daß sich von selbst ein Strom von Butadien aus dem Vorrat über die erhitzte Zone in die Vorlage ergießt. Die Kettenpolymerisation zu hochmolekularen Produkten kann bei dieser Arbeitsweise weitgehend unterdrückt werden. Das erhaltene Dimeren-Gemisch ist sehr sauber, es enthält zudem 14% Cyclooctadien-(1,5), das, wie früher beschrieben, durch Destillation vom Vinylcyclohexen getrennt wird. Wir verfügten schließlich über etwa 15 kg dieses Diens neben etwa 108 kg Vinylcyclohexen[21]).

Mit diesem stabilen Cyclooctadien-(1,5) als Ausgangsmaterial sind dann nochmals die Übergänge XI→XII→XIII→XIV verwirklicht worden.

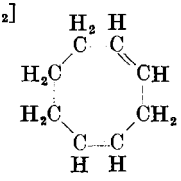


XI (=II)



XII

[XIII: $N(CH_3)_2$]



XIV

Dabei diente dann XIII als Ausgangsmaterial für die Herstellung des labilen Cyclooctadiens-(1,5), wie es für die im 1. Abschnitt geschilderte Untersuchung nötig war, während die aus dem Monohydrobromid XII durch einfache HBr-Abspaltung entstandene Mischung zurückgebildeten stabilen 1,5-Diens (XI = II) und des 1,4-Diens (XIV) durch eine geeignete Destillation auf reines 1,4-Dien aufgearbeitet wurde. Schon K. Ziegler und H. Wilms hatten eine kleine Menge dieses Kohlenwasserstoffs in noch nicht ganz reinem Zustand in Händen gehabt. Der jetzt mit größeren Mengen wiederholte Versuch lieferte einige 100 ccm des reinen 1,4-Diens. Der Versuch bot keine besonderen Schwierigkeiten, da das 1,4-Dien Hauptprodukt ist und die Siededifferenz immerhin 6° beträgt.

Aus einem gleich noch zu erläuternden Grunde legten wir besonderen Wert darauf, die einzelnen Cyclooctadiene recht genau zu charakterisieren. Dies geschah durch Aufnahme der Infrarotspektren. In der folgenden Figur sind die Spektren des *cis-cis*-1,5-Diens

[21]) Nachdem K. Ziegler u. H. Wilms den starken Einfluß der Temperatur auf die Bildung des 8-Ring-Dimeren des Butadiens erkannt und genau beschrieben hatten (Angew. Chem. **59**, 177 [1947]), haben J. C. Hillyer u. J. V. Smith (bei der Phillips Petroleum Comp., Bartlesville) die dadurch gegebene Anregung aufgenommen und gleichfalls kontinuierliche Versuche bei Temperaturen über 315°C angestellt, die zu dem AP 2 631 173 vom 10. März 1953 (Anmeldedatum 4. Jan. 1949) und kürzlich auch zu einer weiteren Publikation (Ind. Engng. Chem. **45**, 1133 [1953]) geführt haben. Unsere kontinuierlichen Versuche sind in mehreren Entwicklungsstufen zwischen 1949 und 1951 ausgeführt worden.

und des *cis-cis*-1,4-Diens zusammengestellt[22]), und es ist auch die Aufnahme der ursprünglichen 1,5 — 1,4-Dien-Mischung beigefügt. Man kann sich hieraus ein Bild machen, wie vollständig in der Tat

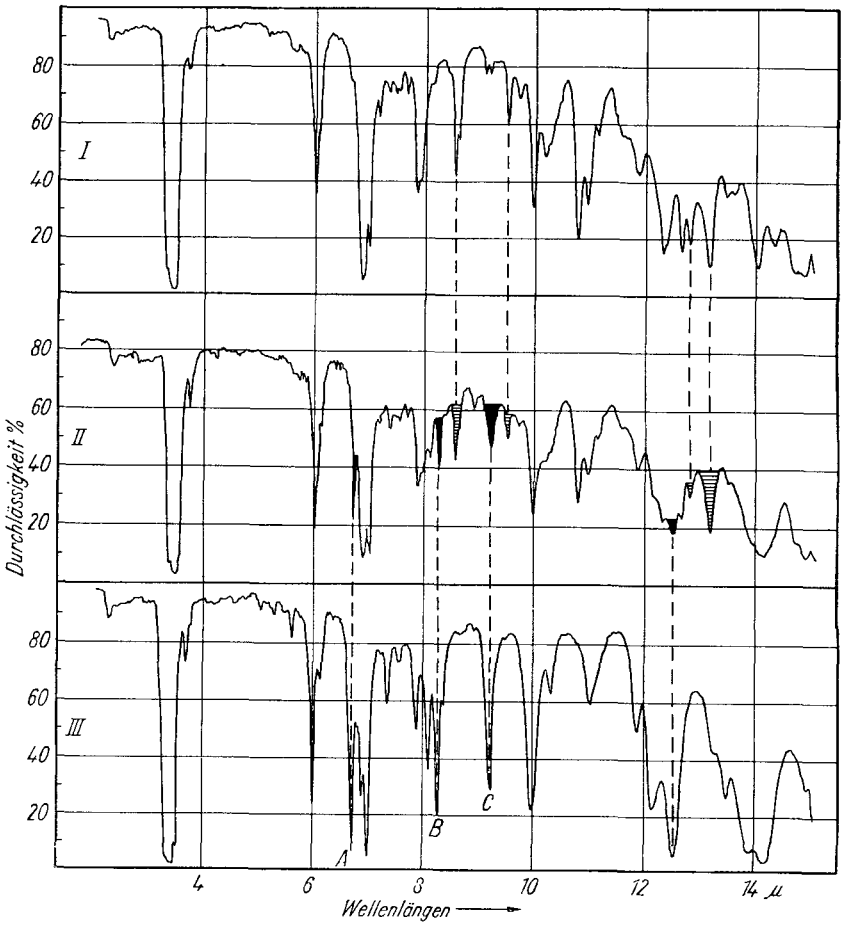
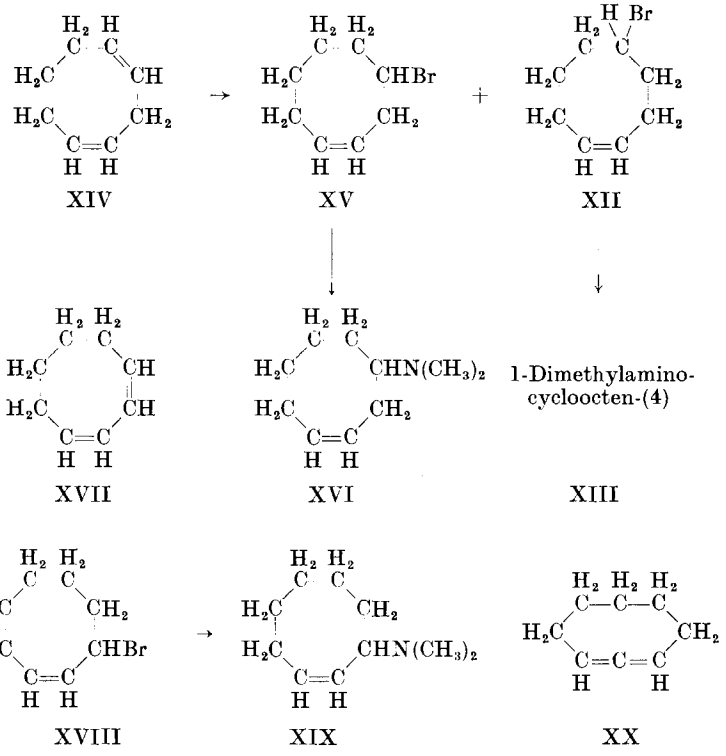


Fig. 2. Infrarot-Absorptionen von cis-cis-Cyclooctadien-(1,4) (I), cis-cis-Cyclooctadien-(1,5) (III) und von einer Mischung beider (II).

[22]) Wir haben auch das *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,3) (XVII) aufgenommen. Unser Infrarotspektrum ist weitgehend identisch mit dem von A. C. Cope und L. L. Estes, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1131 („curve 2") (1950), publizierten. Bei uns fehlt jedoch die relativ schwache Bande (40% Transmission) bei fast genau 9 μ zwischen einer dreigezackten Bande (~ 35% Transmission) rechts bei 9,2 μ und einer starken spitzen Bande (~10% Transmission) bei knapp 8,6 μ. Die 9 μ-Bande dürfte von Spuren einer hier sehr stark absorbierenden Beimengung des Cope-Estesschen Cyclooctadiens-(1,3) herrühren.

die Trennung 1,5 — 1,4-Dien gelungen war. Man beachte insbesondere die charakteristischen Schlüsselbanden des Cyclooctadiens-(1,5) bei 6,7 μ („A"), 8,26 μ („B") und 9,22 μ („C"), die im Cyclooctadien-(1,4) völlig fehlen.

Mit dem 1,4-Cyclooctadien als Ausgangsstoff sollten dann über das Hydrobromid, die Dimethylaminoverbindung und die quartäre Base die folgenden Übergänge verwirklicht werden:



Hiernach hätte man bei normalem Verlauf der Reaktion eine Basenmischung (XVI + XIII) sowie eine Mischung aller drei möglichen *cis-cis*-Cyclooctadiene (1,3-; 1,4-; 1,5- = XVII, XIV, XI) erwarten dürfen. Der zurückgebildete Kohlenwasserstoffanteil bestand weitgehend aus *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,3) (XVII). Auch das gebildete Dimethylamino-cycloocten war, was sich bei der Fraktionierung seines Pikrats herausstellte, weitgehend einheitlich und vom uns wohlbekannten 1-Dimethylamino-cycloocten-(4) (des-Dimethyl-granatanin) völlig verschieden. Beides schien darauf hin zu

deuten, daß die Bromwasserstoffanlagerung an 1,4-Cyclooctadien offenbar weitgehend zu XV geführt hatte, von wo ein glatter Übergang einerseits zu XVII, andererseits zu XVI ohne weiteres verständlich war.

Es fiel uns dann auf, daß unser neues Dimethylamino-cycloocten genau dieselben Eigenschaften besaß wie das von Cope und Estes[15]) beschriebene 1-Dimethylamino-cycloocten-(2) (XIX). Cope und Estes hatten dieses Amin auf einem offenbar eindeutigen Weg, nämlich durch Bromieren des Cyclooctens mit Bromsuccinimid und anschließende Behandlung des Bromids (XVIII) mit Dimethylamin erhalten. Ein so hergestelltes Vergleichspräparat erwies sich tatsächlich als identisch mit unserem Amin, das somit nicht das neue 1-Dimethylamino-cycloocten-(3) (XVI) war, sondern das schon bekannte 1-Dimethylamino-cycloocten-(2) (XIX). Die in diesen abnormen Reaktionsverlauf eingeflochtene Umlagerung findet offensichtlich schon bei der Anlagerung von Bromwasserstoff an Cyclooctadien-(1,4) (XIV) statt. Das Hydrobromid hat nicht die Formel XV, sondern XVIII, und damit ist alles weitere leicht zu verstehen.

Eine Erklärung des abnormen Geschehens lag auf der Hand: XIV lagerte sich offenbar unter dem Einfluß von Bromwasserstoff in XVII um, daraus bildete sich dann als normales Hydrobromid XVIII. Allein, ganz so einfach scheinen die Dinge doch nicht zu liegen. Behandelt man Cyclooctadien-(1,4) (XIV) mit einer unzureichenden Menge Bromwasserstoff und isoliert den nicht umgesetzten Kohlenwasserstoff, so ist dieser reines 1,4-Dien. Dies wurde zunächst aus dem Infrarot-Spektrum geschlossen, das mit dem des Ausgangs-Diens völlig identisch war. (Die Spektren von *cis-cis*-1,3-Dien und -1,4-Dien sind zwar ziemlich ähnlich, trotzdem könnte man einen Gehalt an 1,3-Dien an einigen sehr charakteristischen Einzelheiten sofort erkennen.) Der Befund wurde dann noch gesichert durch Ozon-Abbau, der zu Malonsäureester + Glutarsäureester, aber nicht andeutungsweise auch zu Adipinsäure führte. Selbst bei einem raschen Wegreagieren des Bromwasserstoffs sollte vorübergehend eine ausreichende Säurekonzentration auftreten, um eine, wenn auch nur teilweise, Umlagerung auszulösen, wenn schon das Reaktionsprodukt ausschließlich dem 1,3-Dien zuzuordnen ist. Allerdings dürfte das 1,3-Dien viel rascher mit dem Bromwasserstoff reagieren als das 1,4-Derivat. Man muß daher damit rechnen, daß der umgelagerte Anteil jeweils sofort den Bromwasserstoff fixiert und damit gleichzeitig den sauren Umlagerungskatalysator „neutralisiert". Für sehr wahrscheinlich halten wir das nicht. Dann bliebe nur noch die Möglichkeit einer „abnormen" Reaktion des Cyclooctadiens-(1,4) im Sinne einer unmittelbaren Bildung von XVIII. Noch vor kurzem wäre eine solche Annahme gewagt erschienen. Nach der Entdeckung

der gleichfalls völlig abnormen „transanularen" Reaktionen wird man jedoch solche Möglichkeiten nicht von der Hand weisen dürfen.

Die Bromwasserstoffanlagerung an XIV wurde übrigens nicht unter völligem Luftausschluß oder in Gegenwart von Antioxydantien vorgenommen. Daher ist es möglich, daß eine Radikalketten-Reaktion die Anlagerung bewirkt. In diesem Falle könnte man ohne weiteres auch mit dem Eintreten von Doppelbindungsverschiebungen rechnen. Wir werden dieser Möglichkeit noch nachgehen.

Die praktische Folge dieser Versuche für den Gang unserer Untersuchung war, daß wir ein 1-Dimethylamino-cycloocten-(3) (XVI) bisher nicht der erschöpfenden Methylierung unterwerfen konnten. Die Frage, ob dabei neue labile Diene (*trans*-1,4- oder *trans*-1,3-) entstehen, blieb daher unbeantwortet. Der Abbau des Amins XIX führt, wie schon Cope und Estes[15]) zeigen konnten, zu einer Mischung von relativ wenig eines hochreaktionsfähigen Diens (für das wir die Bezeichnung „labiles Cyclooctadien Nr. 2" vorschlagen) mit dem gewöhnlichen *cis-cis*-1,3-Dien (XVII). Wir konnten das bestätigen. Die Mengen des neuen labilen Produkts scheinen zu schwanken. Cope und Estes[15]) isolierten aus der Mischung nach Wegpolymerisieren des labilen Anteils 55% 1,3-Dien. Wir fanden (s. unten) 30%, ein anderes Mal nur 10% des labilen Anteils. Die geringe Ausbeute des hochinteressanten Stoffs beeinträchtigt die Aufklärung seiner Struktur. Immerhin vermochten wir folgendes festzustellen:

1. Das neue labile Dien addiert leicht 1 Mol Phenylazid. Das Additionsprodukt ist aber wenig beständig, es geht leicht unter N_2-Abspaltung in ein Anil über, wie das schon häufig für andere ähnliche Hydrotriazole beobachtet worden ist. Hierin unterscheidet sich das neue labile Dien scharf vom Willstätter-Veraguthschen, das ein beständiges kristallisiertes Phenylhydrotriazol liefert. (Mit Phenylazid ist die eine der zwei oben erwähnten eigenen Wertbestimmungen ausgeführt worden.)

2. Auch Hexachlor-cyclopentadien wird addiert. Das — ölige — Additionsprodukt besitzt den richtigen Halogengehalt. (Hierauf beruht die zweite unserer Wertbestimmungen.)

3. Bei der Spaltung mit Ozon verhält sich die Mischung des neuen Kohlenwasserstoffs mit *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,3) genau so wie reines Cyclooctadien-(1,3); d. h. es wird (nach dem früher[23]) mehrfach geschilderten Verfahren) ausschließlich Adipinsäure in hoher Ausbeute erhalten.

Dieses Resultat deutet darauf hin, daß das neue labile Dien nichts anderes als ein zweites Cyclooctadien-(1,3) ist. Die Frage nach der

[23]) H. Wilms, Liebigs Ann. Chem. **567**, 96 (1950).

Existenzfähigkeit solcher labilen *(trans-)*-Diene mit einer anderen Stellung der Doppelbindung als der 1,5-Stellung wäre damit positiv beantwortet. Es bleibt jedoch die Frage zu diskutieren, ob der neue labile Kohlenwasserstoff nicht vielleicht ein cyclisches Allen ist (XX). Grundsätzlich könnte sich auch dieses bei der thermischen Spaltung der quartären Base aus 1-Dimethylamino-cycloocten-(2) bilden. Auch ein Allen wäre sicher hochreaktiv. Bei normalem Verhalten sollte es bei der Ozonisation Pimelinsäure (C_7) liefern. Nach dieser haben wir auf das sorgfältigste gesucht, dabei auch mit Vergleichsmischungen von Adipin- und Pimelinsäure gearbeitet. Wir haben trotzdem Pimelinsäure nicht gefunden. Man könnte zwar fragen, ob sich ein solches 8-gliedriges cyclisches Allen bei der Ozonisation normal verhält. Man darf das offenbar bejahen, da A. T. Blomquist[24]) und Mitarbeiter gezeigt haben, daß die cyclischen Allene mit 9- und 10-gliedrigem Ring (die nicht rein, sondern in Mischung mit den entsprechenden Acetylenen vorlagen) bei der Ozon-Spaltung richtig Korksäure bzw. Azelainsäure geben. Danach ist es wenig wahrscheinlich, daß das neue labile Cyclooctadien ein Allen ist. Die Diskussion der Infrarot-Kurven bestätigt diesen Schluß. Blomquist und Mitarbeiter haben in den Infrarotspektren ihrer stark allenhaltigen Cyclononin- und Cyclodecin-Präparate eine starke, scharfe und offenbar für cyclische Allene charakteristische Bande bei 5,16 μ festgestellt[24])*. Das Spektrum ist für den Fall des 10-Rings auch publiziert[24])* und zeigt bei 5,16 μ in einer Breite von etwa 0,1 μ 60% Absorption. Das Infrarotspektrum der Mischung des Cyclooctins mit dem 8-gliedrigen Cycloallen (wie sie N. A. Domnin[25]) offenbar zuerst in Händen gehabt hat) ist zwar noch nicht bekannt geworden. Aber sie würde wohl gleichfalls die scharfe Bande bei oder nahe bei 5,16 μ zeigen. Das Infrarot-Spektrum des Spaltprodukts der quartären Base aus 1-Dimethylamino-cycloocten-(2) haben A. C. Cope und L. L. Estes jr. publiziert zusammen mit dem des reinen *cis-cis*-Cyclooctadiens-(1,3)[26]). Beide Spektren haben in der fraglichen Region zwischen 5,2 und 5,5 μ eine schwache (15—20% Absorption) Doppelbande von anderem Aussehen als die Allenbande. Keiner der Autoren hat bei den Infrarot-Kurven die angewandte Schichtdicke angegeben. Aus dem Vergleich der Kurven gewinnt man den Eindruck, daß Cope und Estes bei etwas größerer Schichtdicke gearbeitet haben als Blomquist und Mitarbeiter, d. h. für einen genaueren Vergleich wäre die Cope-Estessche Absorption noch weiter — vielleicht auf etwa 10% — zu erniedrigen.

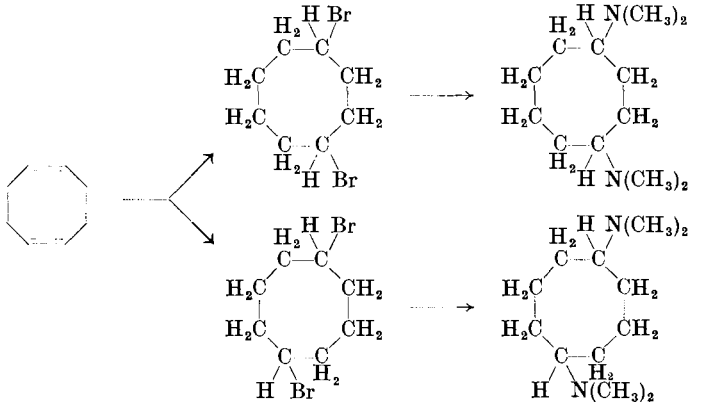
Diese schwache Absorption in dem Bereich kommt offenbar dem *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,3) zu. Die Allenbande kommt also im Spek-

[24]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 5511 (1951), **74**, 3637*, 3643 (1952).
[25]) C. A. **33**, 1282[5] (1939); vgl. dazu J. Amer. chem. Soc. **73**, 5511 (1951).
[26]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 1131, Kurve 2 und 3 (1950).

trum des fraglichen labilen Kohlenwasserstoffs nicht vor. Alle Beobachtungen sprechen somit dafür, daß tatsächlich in dem neuen labilen Dien ein zweiter zum gewöhnlichen *(cis-cis)*-Cyclooctadien-(1,3) stereoisomerer Kohlenwasserstoff vorliegt.

In dem Zusammenhang erscheinen auch die folgenden Versuche bemerkenswert, die allerdings noch vorläufigen Charakter tragen.

Aus dem Dihydrobromid des stabilen Cyclooctadiens-(1,5) gewannen wir mit Dimethylamin in kleinen Mengen eine zweiwertige Base, die gemäß den folgenden Formeln



eine Mischung von Tetramethyl-1,4- und -1,5-diaminocyclooctan sein sollte. Baut man das doppelte quartäre Hydroxyd dieser Base thermisch ab, so gewinnt man ein Cyclooctadien-Präparat — offensichtlich eine Mischung —, das den charakteristischen unangenehmen (an Benzolsulfochlorid erinnernden) Geruch des *trans*-Cyclooctadiens-(1,5) besitzt und mit Phenylazid lebhaft reagiert.

Man bekommt ein kristallisierendes Additionsprodukt, das allem Anschein nach mit dem Phenylazid-Addukt des Willstätter-Veraguthschen labilen 1,5-Diens nicht identisch ist. Der Schmelzpunkt liegt 20° niedriger, auch ist dieses Dihydrotriazol labiler als das schon lange bekannte. Der neue labile Kohlenwasserstoff „labiles Cyclooctadien Nr. 3" wird beim Stehen bei Zimmertemperatur dickviskos, scheidet aber im Gegensatz zum bekannten labilen 1,5-Dien kein kristallisiertes Dimeres ab. Vorläufig konnten diese Reaktionen noch nicht ausführlich studiert werden — wir geben sie hier mit Vorbehalt wieder —, doch sprechen auch sie dafür, daß der Willstätter-Veraguthsche Kohlenwasserstoff nicht der einzige seines Typs in der Gruppe der Cyclooctadiene ist.

III. Die *trans*-Cycloolefine mit 8—11 Kohlenstoffatomen

Die Ausdehnung unserer beim Abbau des Trimethyl-cyclooctyl-ammonium-hydroxyds gewonnenen Erfahrungen auf die entsprechenden quartären Basen mit 9—11 Ringen war möglich unter Zuhilfenahme des eleganten Prelog-Stollschen Acyloinringschlusses[27]) zur Herstellung von Vorstufen der Ausgangsamine. Des gleichen Wegs haben sich andere Autoren bedient, die, wie eingangs schon angedeutet, unsere am Cycloocten gewonnenen Erkenntnisse auf die Herstellung des *trans*-Cyclononens und -decens übertrugen[28]).

Von den *cis*-Cycloolefinen haben wir zunächst nur das *cis*-Cyclooocten rein in Händen gehabt, darüber hinaus ist das einfache Verfahren des Erwärmens der *trans*-Produkte mit etwas Toluolsulfosäure zwecks Umlagerung in die *cis*-Derivate nicht mehr gut oder überhaupt nicht mehr anwendbar. Beim Cyclodecen z. B. deshalb nicht, weil sich Gleichgewichte mit merklichen Mengen beider Isomerer einstellen, was sich mit Beobachtungen von V. Prelog[29]) und Mitarbeitern deckt. Inzwischen haben A. T. Blomquist und Mitarbeiter[30]) eine sehr schöne Methode zur Herstellung reiner *cis*-Cycloolefine bekanntgegeben, deren wir uns später im Rahmen dieser und einer weiteren Untersuchung, soweit erforderlich, gern bedient haben. Im hier gegebenen Zusammenhang hatten die reinen *cis*-Cycloolefine zunächst nur geringe Bedeutung. Interessant erschien uns dagegen ein systematischer Vergleich der Reaktionsfähigkeit der *trans*-Produkte.

Wir müssen hier zunächst einige neuere Erkenntnisse vorausschicken, die zur Beurteilung des Reinheitsgrades unserer *trans*-Cycloolefine wichtig sind.

In der Arbeit von Ziegler und Wilms[2]) ist davon die Rede gewesen, „daß in der Cyclooctan-Reihe die thermische Zersetzung quartärer Basen sterisch offenbar völlig einheitlich verläuft und in die *trans*-Reihe hineinführt". Als Reinheitskriterium dienten gewisse

---

[27]) V. Prelog, L. Frenkiel, Magrit Kobelt u. P. Barman, Helv. chim. Acta **30**, 1741 (1947); M. Stoll u. J. Hulstkamp, Helv. chim. Acta **30**, 1815 (1947).

[28]) s. [2]) *trans*-Cyclononen und -decen hat H. Sauer unmittelbar nach den ersten Versuchen von K. Ziegler u. H. Wilms zu Beginn seiner Dr.-Arbeit etwa an der Jahreswende 1949/1950 erstmalig hergestellt. Die Bekanntgabe erfolgte im Rahmen der Dissertation von H. Sauer (Aachen 1951). Vgl. Angew. Chem. **64**, 591 (1952). *trans*-Cycloundecen hat L. Bruns während seiner Promotionsarbeit (Aachen 1953) erstmalig erhalten.

[29]) V. Prelog, K. Schenker u. H. H. Günthard, Helv. chim. Acta **35**, 1598, 1599 (1952).

[30]) A. T. Blomquist, R. E. Burge jr., L. H. Liu, J. C. Bohrer, A. C. Sucsy u. J. Kleis, J. Amer. chem Soc. **73**, 5510 (1951); A. T. Blomquist, R. E. Burge u. A. C. Sucsy, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3636 (1952); A. T. Blomquist, L. H. Liu u. J. C. Bohrer, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3643 (1952); A. T. Blomquist u. L. H. Liu, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2153 (1953).

chemische Reaktionen (Phenylazid) sowie das von J. Goubeau[31]) aufgenommene und studierte Raman-Spektrum (bei dem allerdings gewisse Komplikationen vorlagen). Infrarotaufnahmen konnten damals nicht gemacht werden. Inzwischen haben A. C. Cope, R. A. Pike und C. F. Spencer[32]) mitgeteilt, daß ein von ihnen nach dem Ziegler-Wilmsschen Verfahren hergestelltes Cycloocten sich doch nicht als einheitliches *trans*-Produkt erwiesen, sondern etwa 40% *cis*-Cycloocten enthalten hätte. Die Autoren haben auch ein sehr schönes Verfahren beschrieben, um — mittels Silbernitrat — reines *trans*-Cycloocten aus diesen Rohprodukten abzuscheiden.

Wir glaubten zunächst, daß der Befund von Cope und Mitarbeitern auf etwas geänderte Bedingungen während des thermischen Abbaus der quartären Base zurückgeführt werden könnte, mußten uns dann aber davon überzeugen, daß auch bei schonendstem Vorgehen stets Reaktionsprodukte mit beträchtlichem *cis*-Cycloocten-Gehalt entstehen. Wirklich reines *trans*-Cycloocten haben daher sicherlich Cope und Mitarbeiter erstmals in Händen gehabt. Die Abschätzung des *cis*-Gehaltes (und bei entsprechendem Aufwand auch die genaue quantitative Bestimmung) ist an Hand der Infrarot-Aufnahmen der Präparate leicht möglich[33]). Das gilt auch für die höheren „*trans*"-Cycloolefine, und es zeigte sich nun folgendes: Der thermische Abbau der cyclischen Basen gibt

beim 7-Ring nur *cis*-Cyclohepten (*trans* nicht bekannt),
beim 8-Ring etwa 30—35% *cis*- und 70—65% *trans*-Cycloocten,
beim 9-Ring maximal etwa 5% *cis*- und mindestens 95% *trans*-,
beim 10-Ring } etwa 100% *trans*-Cycloolefin,
beim 11-Ring }

d. h. die Ziegler-Wilmssche Regel gilt im Prinzip schon zu Recht, und sie gilt um so präziser, je mehr sich die hergestellten Cycloolefine vom 8-Ring nach den höheren Ringen hin entfernen: Die Spannung des entstehenden ringförmigen Gebildes hat auch Einfluß auf den Verlauf der Zersetzung der quartären Basen. Vom 7-Ring, bei dem

---

[31]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 214 (1950).
[32]) J. Amer. chem. Soc. **75**, 3212 (1953).
[33]) Unsere Infrarot-Aufnahmen der Cycloolefine sind weitgehend identisch mit denen von A. C. Cope, L. L. Estes, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1131 (1950) (*cis*-Cycloocten); A. C. Cope, R. H. Pike, C. F. Spencer, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3212 (*trans*-Cycloocten); A. T. Blomquist, L. H. Liu u. J. C. Bohrer, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3644 (1952) (Cyclononene); A. T. Blomquist, R. E. Burge, A. C. Sucsy, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3638 (1952) (*trans*-Cyclodecen). — Einzelne Aufnahmen unseres durch erschöpfende Methylierung gewonnenen *trans*-Cyclononens zeigen eine ganz schwache Absorption bei 13,3 μ, aus der auf die angegebenen maximal 5% *cis*-Olefin geschlossen wurde. Eine Aufnahme des *trans*-Cycloundecens findet sich im exp. Teil S. 155.

ein *trans*-Cycloolefin sicher unmöglich ist, zum 8-Ring findet kein abrupter, sondern ein allmählicher Übergang statt, und erst vom 10-Ring an kann man sicher sein, bei der Basenspaltung reine *trans*-Cycloolefine zu erhalten.

Der systematische Vergleich der Reaktionsfähigkeit der *trans*-Cycloolefine konnte noch nicht mit der Vollständigkeit und Genauigkeit durchgeführt werden, wie wir sie an sich für wünschenswert gehalten hätten. Unsere diesbezügliche Untersuchung ist vorläufig Stückwerk, die angegebenen Zahlen sind nicht mehr als rohe Annäherungen. Trotzdem sind einige bemerkenswerte Einblicke in die herrschenden Gesetzmäßigkeiten gewonnen worden.

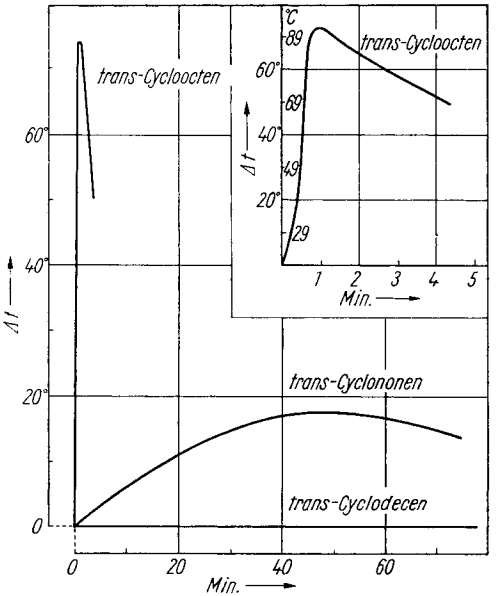


Fig. 3. Temperaturgang nach dem Vermischen von *trans*-Cycloolefinen mittlerer Ringweite mit Phenylazid (5 mMol Olefin + 10 mMol Phenylazid). „Adiabatische Versuche".

Wir beschreiben zunächst Versuche mit Phenylazid. Fig. 3 gibt den Temperaturverlauf mit der Zeit bei annähernd adiabatischen Reaktionen des Azids mit *trans*-Cycloocten, -nonen und -decen wieder. Das *trans*-Cycloocten dürfte ein 65—70-proc. Präparat gewesen sein. Die Kurven zeigen sehr schön, daß das *trans*-Cycloocten zwar wesentlich rascher reagiert als das Cyclononen, daß aber auch dieses Cycloolefin noch eine erheblich gesteigerte Reaktivität, erkenntlich an der spontanen Erwärmung, besitzt. Erst beim *trans*-Cyclodecen ist keinerlei Wärmetönung mehr zu beobachten. Die Kurven beziehen sich auf Mischungen der konzentrierten Komponenten. (Die Nebenfigur in Fig. 3 gibt nochmals die *trans*-Cycloocten-Kurve in anderem Maßstab wieder.)

Eine isotherme Reaktionsführung ist beim trans-Cycloocten unter diesen Bedingungen kaum möglich. Wahrscheinlich würde sie bei großem Überschuß von Phenylazid (Phenylazid als Lösungsmittel) gelingen. Dahin zielende Versuche wurden noch nicht gemacht. *Trans-*

Cyclononen, -decen und -undecen lassen sich aber auch bei konstanter Temperatur unmittelbar mit einander vergleichen. Die folgende Fig. 4 gibt den Verlauf der Addition von Phenylazid an die 3 genannten Cycloolefine unter angenähert isothermen Bedingungen wieder.

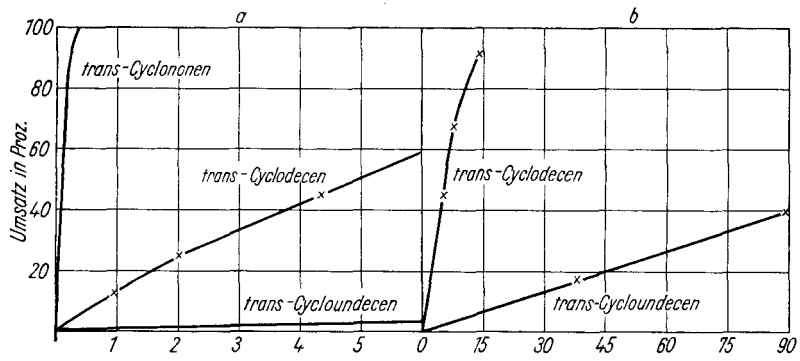


Fig. 4. Geschwindigkeit der Addition von Phenylazid an die *trans*-Cycloolefine mit 9, 10 und 11 C-atomen bei +20°. „Isotherme Versuche"

Aus den Kurven (bzw. genauer aus den zugrunde liegenden Messungen) kann man folgendes ablesen: Unter unseren Versuchsbedingungen (20°, unverdünnt, Olefin : Azid = 1 : 2) wird ein Umsatz von 20% erreicht beim

Cyclononen in 0,4 Stunden
Cyclodecen in 38 Stunden (1,6 Tagen)
Cycloundecen in 860 Stunden (36 Tagen)

Das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten der 3 Cycloolefine mit Phenylazid ist daher (angenähert)

9-Ring : 10 Ring : 11-Ring wie 2000 : 20 : 1

Das *trans*-Cycloocten läßt sich einstweilen exakt unmittelbar nicht hieran anschließen, solange nur die „adiabatischen" Versuche nach Fig. 3 bekannt sind. Zu einer Abschätzung der Größenordnung des Verhältnisses der Reaktionsgeschwindigkeiten kann man aber in folgender Weise kommen: Die sicherlich bestehenden starken Unterschiede in den Reaktionskonstanten der Reaktionen *trans*-Cycloocten + $C_6H_5N_3$ und *trans*-Cyclononen + $C_6H_5N_3$ erscheinen in der Darstellungsweise der Fig. 3 noch übertrieben vergrößert, da ja die zusätzliche Steigerung der Geschwindigkeit durch den nicht isothermen Verlauf sich bei der hohen Geschwindigkeitskonstante des 8-Rings viel stärker auswirkt als beim Cyclononen.

Setzt man voraus, daß den Maximalpunkten der Zeit-Temperaturkurven annähernd der gleiche Umsatz entspricht (was sicher nur in roher Annäherung stimmt), so wäre der gleiche Zustand in der Reaktionsmischung beim *trans*-Cycloocten in 1 Minute, beim *trans*-Cyclononen in 50 Min. erreicht. Für das Verhältnis der Reaktionskonstanten der beiden Stoffe ergibt sich damit ein oberer Grenzwert von 50:1. Davon ist die „50", wie angedeutet, durch die höhere spontane Erwärmung bestimmt stark „vergrößert". Man wird nicht sehr fehlgehen, wenn man das wahre Verhältnis der Reaktionskonstanten in der Gegend von etwa 10:1 vermutet. Hiernach ergeben sich die Verhältnisse der Reaktionskonstanten der cyclischen *trans*-Olefine gegenüber Phenylazid:

8-Ring	:	9-Ring	:	10-Ring	:	11-Ring
20000		2000		20		1
10	: 1	100	: 1	20	: 1	

Das sind Abschätzungen, die später im einzelnen sicher Korrekturen erfahren werden, die aber der Größenordnung nach stimmen dürften.

Interessant ist dann die Feststellung, daß die Reaktivität vom 9-Ring zum 10-Ring viel stärker abfällt als vom 8- zum 9- oder vom 10- zum 11-Ring. Es erscheint uns dabei sicher, daß auch die für den 11-Ring nachgewiesene Reaktivität gegenüber dem Phenylazid noch als „gesteigert" anzusehen ist im Vergleich zu den *cis*-Cycloolefinen und auch im Vergleich zu den *trans*-Cycloolefinen mit mehr als 11 C-Atomen, d. h. die Reaktionskonstante des *trans*-Cycloundecens scheint keineswegs etwa schon einem Grenzwert zu entsprechen, der allen höheren *trans*-Cycloolefinen eigentümlich wäre[34]). Endgültig wird sich dies erst im Zuge einer — geplanten — Fortsetzung unserer Versuche klären lassen. Sicher ist die Reaktivität des *trans*-Cyclodecens bei der hier studierten Addition noch deutlich gesteigert. Dies sei gegenüber einer Behauptung von A. T. Blomquist[35]) und Mitarbeitern betont, nach der *trans*-Cyclodecen überhaupt nicht mehr mit Phenylazid reagieren soll.

Weitere vergleichende Untersuchungen der *trans*-Cycloolefine haben wir mit Diphenylketen ausgeführt. Messungen liegen noch nicht vor. Es ergab sich aber einwandfrei, daß *trans*-Cycloocten und *trans*-Cyclononen Diphenylketen sicher leichter addieren als die zugehö-

[34]) H. Sauer hat in seiner unter[28]) zitierten Dissertation auch die thermische Spaltung des Cyclohexadecyl-trimethyl-ammonium-hydroxyds beschrieben, die ein offenbar einheitliches Cyclohexadecen (Schmp. 32,5°), vermutlich das *trans*-Derivat, geliefert hat. Dieses Olefin addiert in endlichen Zeiten Phenylazid nicht.

[35]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 3636, 3639 (1952). — Vgl. dazu K. Ziegler, H. Sauer u. L. Bruns Angew. Chemie **64**, 591 (1952).

rigen *cis*-Verbindungen (*trans*-Cycloocten reagiert unter Wärmeentwicklung). Die Verhältnisse sind hier etwas kompliziert durch den Umstand, daß auch Cyclohexen bei langem Erhitzen Diphenylketen addiert[36]) und demnach auch die höheren *cis*-Cycloolefine nicht völlig reaktionsträge gegenüber Diphenylketen sein dürften. (Vgl. dazu auch die nachfolgende Arbeit.)

Ähnliche Erfahrungen kann man bei der Addition von Cyclopentadien und insbesondere Hexachlorcyclopentadien an diese *trans*-Cyclomono-olefine machen. Die Additionsprodukte dieser Diene an *trans*-Cycloocten sind flüssig, das Cyclopentadien-derivat addiert Phenylazid an der Doppelbindung im 5-Ring zu einem Phenyl-dihydrotriazol vom Schmp. 163—164°.

Sehr eindrucksvoll sind schließlich die Unterschiede im Verhalten der *trans*-Cycloolefine mittlerer Ringweite gegenüber der Al-H-Bindung im Diäthylaluminium-hydrid. Von den *cis*-Verbindungen ist in der vorangehenden Arbeit bereits die Rede gewesen.

Versetzt man *trans*-Cycloocten bei Zimmertemperatur mit 5—10% der äquivalenten Menge Diäthylaluminiumhydrid, so steigt die Temperatur spontan auf 90°, und kurze Zeit (33 sec.) später ist das *trans*-Cycloocten vollständig in *cis*-Cycloocten umgelagert. (Geruch des *trans*-Cyclooctens verschwunden, keine Reaktion mit Phenylazid, Infrarotspektrum.) Soweit wir bisher feststellen konnten, ist dies die schnellste und gleichzeitig schonendste und ohne Nebenreaktionen (bis auf die Bildung einer gewissen Menge Additionsprodukt) verlaufende Form der Umlagerung. Wir wollen den Vorgang zur unmittelbaren Messung der Umlagerungswärme ausnutzen. Vom Mechanismus der Umlagerung (der wahrscheinlich nicht als primitive Anlagerung und Abspaltung von Al-H gedeutet werden kann) haben wir bestimmte Vorstellungen, auf die wir in einer späteren Arbeit eingehen werden.

Gibt man umgekehrt zu gekühltem überschüssigem Diäthylaluminiumhydrid *trans*-Cycloocten, so bildet sich ohne nennenswerte Umlagerung vorher sehr rasch ein Additionsprodukt. Die Addition ist bei Raumtemperatur in ganz kurzer Zeit beendet. Das Additionsprodukt ist natürlich mit dem aus *cis*-Cycloocten bei viel höherer Temperatur zu erhaltenden identisch.

Auch *trans*-Cyclononen kann in Berührung mit weniger Diäthylaluminiumhydrid umgelagert werden. Es ist jedoch Erhitzen auf 80° erforderlich. Das Umlagerungsprodukt enthielt nach einstündigem Erhitzen noch sehr merkliche Mengen *trans*-Cyclononen (nach der Infrarotaufnahme etwa 27% geschätzt). Die Umlagerung würde bei längerer Versuchsdauer vermutlich ebenso vollständig

[36]) H. Staudinger u. E. Suter, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 1092, 1101 (1920).

verlaufen wie nach Blomquist[37]) und Mitarbeiter beim Erhitzen mit Naphthalinsulfosäure. *Trans*-Cyclodecen und -undecen werden in Berührung mit Diäthylaluminiumhydrid unter Bedingungen, wie sie eben beschrieben wurden, nicht merklich verändert. Insbesondere stellt sich nicht etwa ein Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Formen ein, wie es hier sicher dem stabilen Endzustand entsprechen würde (bzw. korrekter: die Einstellung des Gleichgewichts erfordert hier offenbar recht lange Zeit). Der Energiegehalt der *trans*-Formen der Cycloolefine ist daher nicht nur von Einfluß auf die Lage des Gleichgewichts zwischen *cis*- und *trans*-Form, er wirkt sich auch über die Beeinflussung der Reaktivität auf die Umlagerungsgeschwindigkeit aus.

Mit überschüssigem Diäthylaluminiumhydrid läßt sich bei den 3 zuletzt besprochenen *trans*-Cycloolefinen die Anlagerungsgeschwindigkeit in jedem Fall gut messen. Unter den in der voranstehenden Arbeit näher definierten Bedingungen ist die Halbumsatzzeit der Reaktion beim *trans*-Cyclononen bei 23°,5 30 Minuten, beim *trans*-Cyclodecen und *trans*-Cycloundecen bei 78° 41 Minuten bzw. 435 Minuten. Rechnet man nach der rohen Faustregel der Verdoppelung der Reaktionsgeschwindigkeit pro 10° Temperaturdifferenz, so kommt man für *trans*-Cyclononen bei 78° auf eine Halbumsatzzeit von etwa 0,5 Minuten. Das mag von der Wahrheit beträchtlich abweichen — es mögen alle Werte zwischen 0,2 und 1 Minute gleich wahrscheinlich sein. Ziemlich sicher ist dann jedenfalls, daß das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten des *trans*-Cyclononens und *trans*-Cyclodecens etwa in den Grenzen 1:40 bis 1:200 liegen dürfte. Die Reaktionsgeschwindigkeiten des Cyclodecens und Cycloundecens stehen auf Grund sicherer, unmittelbar vergleichbarer Messungen ($\tau = 41$ bzw. 435 Min.) im Verhältnis von etwa 10:1. Wieder ergibt sich, daß der Sprung vom *trans*-Cyclononen zum *trans*-Cyclodecen viel stärker ist, als der vom *trans*-Cyclodecen zum *trans*-Cycloundecen. Das *trans*-Cycloundecen selbst aber liegt mit $\tau = 435$ Min. (78°) immer noch sehr merklich vor den aliphatischen Olefinen mit mittelständiger Doppelbindung. Es rangiert aber bereits hinter den „schnellsten" ungespannten *cis*-Cycloolefinen (*cis*-Cycloocten 86 Min.). Beim *trans*-Cycloundecen überlagern sich offenbar schon die Einflüsse der Ringweite, wie sie aus dem Verhalten der Reihe der ringhomologen *cis*-Cycloolefine gefolgert werden können (aber jenseits des 10-Rings noch nicht genauer bekannt sind), und der Einfluß der Ringspannung, der bei den mittleren *trans*-Cycloolefinen mit 8—10 C-Atomen offenbar allein das Reaktionsbild bestimmt.

Die Halbumsatzzeit des *trans*-Cyclononens bei 23°,5 für die Reaktion mit Diäthylaluminiumhydrid betrug 30 Minuten. Die

[37]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 3644 (1952).

Halbumsatzzeit des *trans*-Cyclooctens konnte, wie erwähnt, noch nicht gemessen werden. Die Reaktion ist zu schnell, so daß die zunächst benutzte sehr bequeme „kontraktometrische" Meßmethode wegen spontaner Temperatursteigerung im „Dilato"- (bzw. Kontrakto)-meter versagte. Natürlich wird man den Mangel durch Wechsel der Methode beheben können, und wir haben auch vor, das zu tun. Die Halbumsatzzeit bei 23°,5 wird vermutlich die Größenordnung von einigen Minuten haben. (Bei noch kleinerem τ müßte die Reaktion mit Sicherheit „explosionsartig" entarten, was sie aber bei geeigneter Vorkühlung gerade noch nicht tut.) Ein Verhältnis der Geschwindigkeiten *trans*-Cycloocten:*trans*-Cyclononen von der Größenordnung von etwa 10:1 erscheint mit unserer Beobachtung verträglich. Bestätigt sich das, so würde das Gesamtbild des Verhaltens der mittleren *trans*-Cycloolefine gegenüber der Al-H-Bindung ziemlich gut den Beobachtungen entsprechen, die wir beim Studium der Phenylazid-Reaktion machen konnten (Abfall der Reaktivität zwischen je zwei aufeinanderfolgenden Gliedern der Reihe: schwach, stark, schwach).

Beschreibung der Versuche

(Die Buchstaben hinter den einzelnen Untertiteln weisen auf die jeweils beteiligten Bearbeiter hin: B. = Bruns, F. = Froitzheim-Kühlhorn, S. = Sauer, Sch. = Schneider.)

I. Reaktionen des labilen Cyclooctadiens-(1,5)

Die Herstellung des labilen Cyclooctadiens-(1,5) ist von K. Ziegler und H. Wilms[38]) ausführlich beschrieben worden. Hier sei nachgetragen, daß man das Dimethylamino-cycloocten auch sehr gut mit Methylchlorid oder -bromid ins quartäre Salz umwandeln kann. Z. B.: 360 g der genannten Base, 500 ccm Methanol, 800 g Methylchlorid werden 10 Stunden lang im Autoklaven auf 90° erhitzt. Die Ausbeute an Chlormethylat ist quantitativ, farbl. Kristalle, hygroskopisch, Schmp. 290—300°. Ähnlich das Brommethylat.

Wir bringen hier das Infrarotspektrum des labilen 1,5-Diens (Fig. 5). Das des stabilen Isomeren findet sich S. 130 in Fig. 2, I.

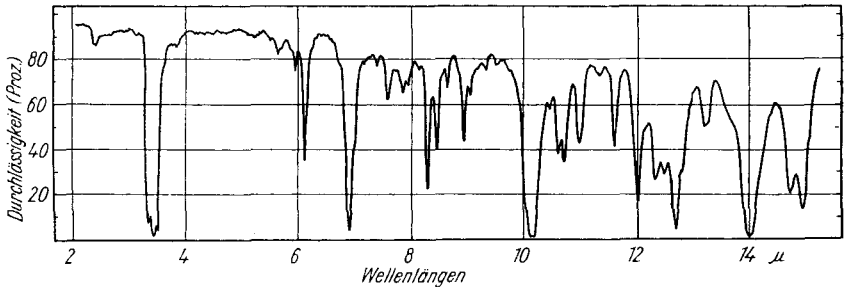


Fig. 5. Infrarotabsorptionen von labilem Cyclooctadien-(1,5)

[38]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 32 (1950).

Labiles Cyclooctadien-(1,5) und Diazomethan (IVa) *(B.)*

10,8 g (0,1 Mol) labiles Cyclooctadien-(1,5) werden in 100 ccm Äther auf —5° abgekühlt. Die gekühlte Lösung wird auf einmal in eine ebenfalls auf —5° gekühlte Lösung von 0,2 Mol Diazomethan in 500 ccm Äther eingegossen. Nach einigen Minuten nimmt man das Reaktionsgefäß aus der Kältemischung und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man beobachtet keine Stickstoffentwicklung. Die ätherische Lösung, welche noch Diazomethan enthält, wird über Chlorcalcium getrocknet und der Äther samt dem noch vorhandenen Diazomethan i. V. abdestilliert. Es hinterbleiben 11,3 g eines gelbgefärbten viskosen Öles. Bei der Kurzwegdestillation[39]) des Rohproduktes im hohen Vakuum erhält man bei 40° neben harzigem gelbem Rückstand 7 g = 46,5% eines farblosen Öles, n_D^{20}: 1,5130; d_4^{20}: 1,0404.

$C_9H_{14}N_2$	Ber.	C 71,95	H 9,39	N 18,65
	Gef.	» 72,02	» 9,43	» 18,36

Labiles Cyclooctadien-(1,5) und Diazoessigester (IVb) *(B.)*

5,5 g labiles Cyclooctadien-(1,5) werden in 50 ccm Äther gelöst und in die Lösung 5,2 g Diazoessigsäureäthylester langsam eingetropft. Die Lösung erwärmt sich dabei bis zum Sieden. Man läßt das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach der Entfernung des Äthers durch Absaugen werden bei der Kurzwegdestillation neben harzigem Rückstand 3,5 g = 31,0% eines schwach gelb gefärbten Öles erhalten, das bei längerem Stehen rot wird.

$C_{12}H_{18}N_2O_2$	Ber.	C 64,84	H 8,16	N 12,60
	Gef.	» 64,94	» 8,09	» 12,14

Acetylderivat. Etwa 2 g des Produktes werden mit 2 ccm destilliertem Acetanhydrid vermischt. Nach einigen Stunden kann die kristallisierte Acetylverbindung abgesaugt werden. Aus Acetanhydrid umkristallisiert, werden farblose Rosetten vom Schmp. 128° erhalten.

$C_{14}H_{20}N_2O_3$	Ber.	C 63,57	H 7,67	N 10,60	O 18,16
	Gef.	» 63,50	» 7,67	» 10,50	» 18,30 (direkt)

Labiles Cyclooctadien-(1,5) und Diphenyldiazomethan (IVc) *(B.)*

Löst man in einigen Tropfen labilem Cyclooctadien-(1,5) einige Kristalle von Diphenyldiazomethan, so kommt das Gemisch bald zum Sieden und wird farblos. Für die Herstellung einer größeren Menge des Additionsprodukts verfährt man zweckmäßig wie folgt: 8 g Diphenyldiazomethan werden in 50 ccm Äther gelöst und die Lösung auf —70° abgekühlt. Dann tropft man langsam 5 g labiles Cyclooctadien-(1,5) ein. Nach 3-stündigem Stehen in der Kältemischung bringt man das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur und läßt über Nacht stehen. Nach der Entfernung des Äthers i. V. aus der jetzt farblosen Lösung verbleiben 13,5 g harziger Rückstand. Durch Anreiben mit Acetanhydrid wird das Produkt kristallin. Auf Ton getrocknet: 12,2 g = 87%. Aus Acetanhydrid umkristallisiert, bildet die Substanz stark lichtbrechende, farblose Würfel vom Schmp. 106°.

$C_{21}H_{22}N_2$	Ber.	C 83,39	H 7,33	N 9,28
	Gef.	» 83,13	» 7,17	» 9,42

Labiles Cyclooctadien-(1,5) und Diphenylketen (V) *(F.)*

Zu 5 g Diphenylketen tropfte man unter Stickstoff bei —40° 2,4 g labiles Cyclooctadien-(1,5). Trotz der Tiefkühlung stieg die Temperatur des Gemisches sofort auf +50° an. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch 1 Stunde auf 60°

[39]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 184 (1950).

erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Diphenylketens im Hochvakuum (Bad bis 120°) blieben 5,4 g einer gelben, noch mit etwas Öl durchsetzten Kristallmasse zurück. Aus Aceton erhält man kleine weiße Kristalle vom Schmp. 137 bis 138°.

$C_{22}H_{22}O$ Ber. O 5,30 Gef. O 5,60

Labiles Cyclooctadien-(1,5) und Cyclopentadien: 1,4-Endomethylen-(0,4,6)-bicyclo-dodecadien-(2,8) (VI) *(B.)*

26,4 g monomeres Cyclopentadien und 21 g labiles Cyclooctadien-(1,5) werden auf —70° abgekühlt und dann vereinigt. Läßt man die Mischung jetzt allmählich warm werden, so setzt bei —10° unter spontanem Aufsieden eine plötzliche Reaktion ein, die in einigen Sekunden beendet ist. Das Reaktionsgemisch wird dann i. V. destilliert. Neben einem Vorlauf von monomerem und dimerem Cyclopentadien werden 26 g = 75% Additionsprodukt erhalten. Es ist eine farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch. Sdp. 118°/14, n_D^{20}: 1,5223, d_4^{20}: 0,9870.

$C_{13}H_{18}$ Ber. C 89,59 H 10,41
Gef. » 89,83 » 10,07

Die Verbindung läßt sich leicht durch ihr Verhalten gegenüber Phenylazid charakterisieren.

1 g des Dienadduktes wird mit 2 g Phenylazid versetzt. Beim schwachen Erwärmen der Mischung setzt eine Reaktion ein. Beim Verdünnen der Reaktionsmischung mit Petroläther scheiden sich farblose Kristalle ab. Sie werden mit Petroläther gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Schmp. 118°.

VIa = $C_{19}H_{23}N_3$ Ber. N 14,30 Gef. N 14,30

Labiles Cyclooctadien-(1,5) und Hexachlorcyclopentadien (VII) *(B.)*

5 g labiles Cyclooctadien-(1,5) werden bei —10° in 25 g Hexachlorcyclopentadien eingetropft. Es setzt sofort eine sehr stürmische Reaktion ein, bei der die Reaktionsmischung leicht eine Temperatur von etwa 150° erreichen kann. Das Gemisch wird nach dem Abklingen der Reaktion noch 10 Minuten auf 80—100° erwärmt. Bei der Destillation (Sdp. 138—140°/10^{-3}) erhält man neben einem Vorlauf von unverändertem Hexachlorcyclopentadien 15 g = 77% des Addukts. Es ist ein sehr dickes, farbloses, harziges Öl.

$C_{13}H_{12}Cl_6$ Ber. Cl 55,85 Gef. Cl 55,16

(Der etwas niedrige Chlorgehalt ist wahrscheinlich auf eine Beimischung polymerisierten 1,5-Diens zurückzuführen.)

Dimeres Cyclooctadien-(1,5) (VIII) (B.)

Läßt man labiles Cyclooctadien-(1,5) bei Raumtemperatur — zweckmäßig unter Luftabschluß — stehen, so beobachtet man bereits nach 24 Stunden Kristallabscheidung und nach 8-tägigem Stehen hat sich das Präparat in eine feste kristalline Masse verwandelt. Durch mehrmaliges Auskochen mit Äther bringt man das dimere Produkt in Lösung und trennt es so von mitentstandenem polymerem Cyclooctadien. Die ätherischen Lösungen werden zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt durch Sublimation im Hochvakuum bei 120° gereinigt. Aus Eisessig oder Tetrahydrofuran umkristallisiert, bildet das dimere Cyclooctadien farblose, glänzende Blätter vom Schmp. 121—122°. R. Willstätter und H. Veraguth[40]) geben den Schmp. zu 106—114° an, doch enthielt ihre Probe etwas Sauerstoff.

[40]) Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1975, 1980 (1950).

Tetrahydro-di-cyclooctadien (B.)

Wir hydrierten 2 g des Dimeren in 20 ccm Isohexan mit 0,5 g Raney-Nickel in einem 50 ccm Autoklaven bei 70° mit Wasserstoff vom Anfangsdruck 150 Atm. und erhielten in quantitativer Ausbeute ein Hydroderivat vom Schmp. 68°,5 (glänzende Blättchen aus Acetanhydrid). Der Kohlenwasserstoff ist völlig gesättigt. Seine Zusammensetzung stimmte genau auf die Formel $C_{16}H_{28}$, d. h. es wurden insgesamt 4 Wasserstoffatome aufgenommen:

$C_{16}H_{28}$	Ber. C 87, 16	H 12,84	
			Gef. C 87,26 H 12,81
$C_{16}H_{30}$	» » 86,50	» 13,50	

II. Zur Kenntnis der Cyclooctadiene

Stabiles cis-cis-Cyclooctadien-(1,5)

(Herstellung im kontinuierlichen Prozeß)

Die etwas langwierigen Versuche zum Herausfinden der besten Methode können hier nicht im einzelnen geschildert werden. Für die Bewältigung kleinerer Butadienmengen kann man eine geeignete Apparatur ziemlich leicht improvisieren. Fig. 6 gibt das Prinzip wieder.

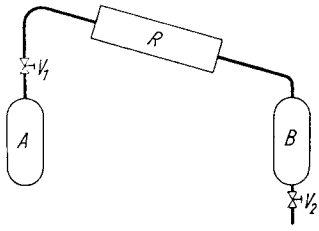


Fig. 6. Schema einer Apparatur zur kontinuierlichen thermischen Dimerisation von Butadien

Butadienvorrat A und Vorlage B fassen je etwa 2 l, der Reaktionsraum R 500—600 ccm. Der Reaktionsraum ist mit Kupfer ausgekleidet. Die übrigen Teile sind aus gewöhnlichem Stahl zusammengeschweißt. Man verdrängt zunächst die Luft aus der Anordnung durch Öffnen der Ventile V_1 und V_2, schließt dann die Ventile wieder, heizt A und B gleichzeitig und gleichmäßig auf 100° (Mantel mit kochendem Wasser oder mit Dampf) und R auf 300—320° und öffnet V_1 ganz. Schon kurze Zeit darauf kann man dureh vorsichtiges Öffnen bei V_2 eine — bei gutem Verlauf wasserhelle oder allenfalls schwach gelbliche — Flüssigkeit abziehen, die bei der Entspannung teilweise verdampft (Butadien). Man reguliert die Stellung von V_2 so ein, daß die in B sich ansammelnde Flüssigkeit nie ganz abläuft. Man kann auch das Reaktionsgefäß portionsweise von Zeit zu Zeit ablassen. Ist die abgezogene Flüssigkeit dunkelbraun oder wird sie fast schwarz, so ist der Versuch zu unterbrechen und die Apparatur zu reinigen. Es hat sich dann der Reaktionsraum mit festem Polymerem vollgesetzt, das unter Teerbildung verkrackt. Meist kann man ohne Störung mehrere Liter Butadien durchsetzen. In den Vorratsbehälter für Butadien gibt man zweckmäßig vor der ersten Füllung 1 g Hydrochinon.

Nach den Erfahrungen mit einer derartigen kleinen Apparatur wurde eine wesentlich größere gebaut. Den entscheidenden Teil des Reaktionsofens und der Vorlage für das Reaktionsprodukt zeigt Fig. 7.

Das Butadien tritt über Ventil V_1 + Manometer M bei A in den (aufgeflanschten) Kopf des Reaktionsofens ein. Dieser Ofen besteht aus einem mit Kupfer ausgekleideten Stahlrohr B (125 cm lang, 10,7 cm ⌀ licht), das oben und unten mit

Flanschen versehen ist. Das Lumen des Stahlrohrs ist durch das unten geschlossene Kupferrohr C mit 7,5 cm ⌀ außen verkleinert. Das Kupferrohr selbst trägt oben einen im Betrieb mit kochendem Wasser gefüllten Kühlmantel D mit aufgesetztem Rückflußkühler K_1. Im übrigen ist das Kupferrohr C oben offen. Es ist im Betrieb mit technischem Phenanthren gefüllt. Auf das Stahlrohr B ist ein im Betrieb gleichfalls mit technischem Phenanthren gefülltes Thermosyphon-Heizsystem aufgeschweißt, das aus Heizmantel E, Kreislaufrohr F mit Heizrippen G und Ausdehnungsgefäß H besteht, an das oben wieder ein Kühlsystem mit siedendem Wasser und Rückflußkühler K_2 angeschlossen ist. Bei J ist ein Thermoregler eingebaut. L sind eingeschweißte, unten geschlossene Röhren für die Temperaturmessung.

An das Stahlrohr C ist unten der durch kochendes Wasser geheizte Auffangbehälter N von 19 l Inhalt angeflanscht, dessen Konstruktion im einzelnen sich aus der Zeichnung ergibt.

Die hier nicht gezeichneten geheizten Vorratsbehälter für Butadien sind ähnlich N gebaut und doppelt (je 17 l Inhalt) vorgesehen. Durch ein entsprechendes Röhren- und Ventil-System können diese Behälter abwechselnd auf die Apparatur geschaltet und zur Neufüllung geöffnet werden.

Zur Inbetriebnahme bringt man die äußere Phenanthrenfüllung zum Kochen oder nahe an den Kochpunkt. Die Wärme überträgt sich dann auch auf das der Innenkühlung dienende Kupferrohr C. Bei der Dimerisation des Butadiens wird eine beträchtliche Wärmemenge frei, die über das kochende Phenanthren an die Kühler abgegeben wird. Man kommt jedoch auch bei guter äußerer Isolierung nicht ohne Heizung bei G (Gasflammen) aus. Die Kühlung der Phenanthrendämpfe mit kochendem Wasser verhindert das Zuwachsen der Kühlsysteme am oberen offenen Ende durch auskristallisierendes Phenanthren.

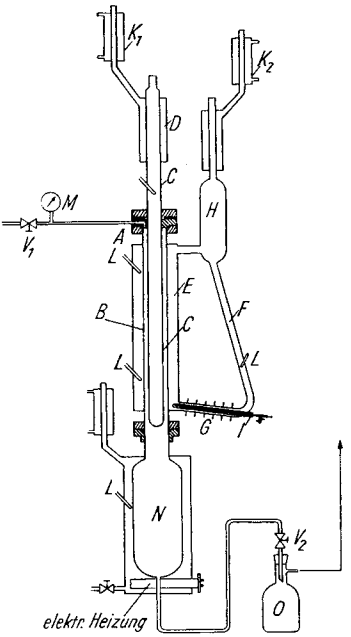


Fig. 7. Reaktionsofen und Vorlage zur thermischen Dimerisation von Butadien

Während des Betriebes (Druck etwa 15 Atm.) wird das Reaktionsprodukt laufend bei V_2 durch ein Ventil in die Glasvorlage O entspannt. Das im Dimeren reichlich gelöste Butadien entweicht, wird zunächst in einem Gasometer gesammelt und anschließend wieder kondensiert und in den Prozeß zurückgeführt.

Wir konnten mit der Anlage z. B. in rund 10-stündigem ununterbrochenem Betrieb 3 Füllungen der geheizten Vorratsbehälter mit insgesamt 19,5 kg Butadien umsetzen. Dann erst begann das Kondensat braun abzufließen, und wir mußten unterbrechen.

Das Reaktionsrohr hatte sich dann mit einem außerordentlich lockeren, fast weißen, hochschmelzenden Polymeren zugesetzt, das sich nach Abnahme der Vorlage N leicht herauskratzen ließ. Die Unterbrechung der Arbeit dauerte selten länger als einige Stunden. Das Gewicht des Polymeren betrug etwa 100 g. Durch Einschaltung einer auf 150° geheizten Druckwaschflasche mit Anilin in den eingehenden Butadienstrom kann man den Gesamtreaktionsverlauf offenbar etwas

verbessern, jedoch die schließliche Bildung des festen Polymeren nicht ganz inhibieren. Wir haben daher meist auf diese Maßnahme verzichtet, um die sonst notwendige Säurebehandlung des Dimeren vor der weiteren Verarbeitung zu vermeiden.

Die 19,5 kg Butadien gaben 12 kg Flüssigkeit von Zimmertemperatur, die aber noch etwa 34% Butadien gelöst enthielt und lieferten dementsprechend etwa 7 kg Butadien unmittelbar in den Gasometer zurück. Aus der Flüssigkeit wurde das gelöste Butadien über eine auf 100° geheizte Kolonne abgetrieben und gleichfalls noch in den Gasometer überführt. Die 19,5 kg Butadien lieferten so ohne Berücksichtigung der Rückführung des unveränderten Monomeren 8 kg = 41% Roh-Dimeres mit weniger als 1% Butadien. Der Reaktionsraum hatte 6 l Inhalt. Bei einem Durchsatz von 2000 g Butadien pro Stunde berechnet sich die Verweilzeit im Ofen zu etwa 3 Minuten.

In einer Reihe gleichartiger Ansätze wurden schließlich 106 l des Roh-Dimeren hergestellt.

Gewinnung von Cyclooctadien-(1,5) durch fraktionierte Destillation eines Butadiendimerisates

Zur Destillation diente eine 100 cm lange Füllkörperkolonne mit einer Füllung von VA-Drahtwendeln, ⌀ 2 mm bei 0,2 mm Drahtstärke. Die Wirksamkeit der Kolonne entsprach bei einem eingehaltenen Rücklauf-Abnahme-Verhältnis von 10:1 etwa 30 theoretischen Böden. Die maximale Rückflußbelastung betrug 2000 ccm pro Stunde. In 5 etwa gleichen Portionen wurde das Dimerisat zunächst durch weitgehende Entfernung des Vinylcyclohexens-(3) vorkonzentriert. Aus den vereinigten Rückständen dieser Destillation wurde dann das Cyclooctadien-(1,5) an der gleichen Kolonne herausdestilliert. Es ergab sich folgende Gesamtbilanz.

Einsatz 106,00 l

Ausbeute:

1. (Haupt-)Fraktion Vinylcyclohexen-(3) Sdp. 128°/760, 82,01 l
   mittlerer Brechungsindex 1,4645
2. (Übergangs-)Fraktion Vinylcyclohexen Sdp. 128—150°, 7,99 l
   mittlerer Brechungsindex 1,4660
3. (Haupt-)Fraktion Cyclooctadien-(1,5) Sdp. 150°/760, 10,03 l
   Brechungsindex 1,4936
4. Destillationsrückstände 4,11 l

Da sich für das abdestillierte Vinylcyclohexen-(3) aus dem Brechungsindex ein mittlerer Gehalt an Cyclooctadien-(1,5) von 3% und für die Übergangsfraktion ein solcher von 10% berechnet, ergibt sich für das Dimerisat ein Gehalt von mindestens 13% Cyclooctadien-(1,5).

Wir versuchten, aus dem Vinylcyclohexen auch noch das kürzlich von H. W. B. Reed[41]) in einem Butadien-Dimeren entdeckte Divinylcyclobutan als Vorlauf herauszudestillieren, hatten damit aber keinen Erfolg. Die Bildung dieses Produkts scheint somit unter unseren Bedingungen (hohe Temperatur) nicht sonderlich begünstigt zu sein. (Infrarotspektrum des cis-cis-Cyclooctadiens-(1,5) vgl. weiter vorn beim labilen Isomeren.)

1-Bromcycloocten-(4) (cis) und 1,4-(5?)-Dibromcycloocten (S.)

Die Vorschrift von K. Ziegler und H. Wilms[42]) läßt sich ohne weiteres auf größere Ansätze übertragen, z. B. 500 g Cyclooctadien-(1,5), 1000 ccm 40-proc. Bromwasserstoff-Eisessig. Man kühlt zunächst mit Eiswasser und schüttelt von

[41]) J. chem. Soc. [London] **1951**, 685.
[42]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 34 (1950).

Zeit zu Zeit um. Nach etwa einer Stunde geht man auf die Maschine über und schüttelt 18 Stunden lang. Aufarbeitung wie von den Genannten beschrieben. Aus 4 solchen Portionen erhielt man: 200 ccm Cyclooctadien-(1,5) zurück, 2136 g (= 77,3%) Bromcycloocten (Sdp. 96—98°, n_D^{20} 1,5198, d_4^{20} 1,2728) und 485 g rohes Dibromcycloocten als dunklen Destillationsrückstand. Die 485 g Dibromprodukt gaben im Hochvakuum (etwa 10^{-3} mm) bei 77—81° 420 g eines Destillats mit n_D^{20} 1,5453, d_4^{20} 1,5845 mit einem Bromgehalt von 56,15% statt ber. 59,13. Wiederholte Destillation besserte nichts. Vermutlich enthält das Dibromid kleine Anteile eines polymeren Cyclooctadiens.

Das bei dem Versuch zurückgewonnene Cyclooctadien-(1,5) lieferte bei der Ozonisation (Technik s. bei H. Wilms[23]) praktisch quantitativ Bernsteinsäure und sicher keine Glutar- oder Adipinsäure. Die Doppelbindungen des Kohlenwasserstoffs bleiben also unter den Bedingungen der Bromwasserstoff-Anlagerung fest in der 1,5-Stellung stehen. Das ist wichtig für die Beurteilung des Reinheitsgrades des Monobromcyclooctens. Man darf sicher vermuten, daß es praktisch reines 1,4-Derivat ist.

Reaktion des 1-Brom-cyclooctadiens-(4) mit Aminen und Ammoniak

Bei der Umsetzung des Brom-cyclooctadiens mit Dimethylamin hatten Ziegler und Wilms beim Arbeiten in Benzol unter Druck Ausbeuten von nur 22,4% an Amin erhalten. Der Rest des Bromids ging in eine Mischung von Cyclooctadienen über. Wir haben zunächst geprüft, ob unter den gleichen Bedingungen etwa mit Ammoniak oder Monomethylamin bessere Ergebnisse zu erzielen sind. (Amino- und Monomethylaminocycloocten lassen sich leicht und quantitativ mit Paraformaldehyd-Ameisensäure aufmethylieren.) Das ist jedoch nicht der Fall. Die Ausbeuten sind gleichmäßig schlecht.

Wesentlich besser gelingen alle diese Umsetzungen mit den flüssigen Aminen bzw. mit flüssigem Ammoniak in großem Überschuß, z. B. *10* Mol pro Mol Bromid, im Autoklaven bei 120° ohne jedes weitere Verdünnungsmittel. Die Ausbeuten steigen dann auf 35—40%. Z. B. wurden in einem 13 l-Drehautoklaven aus Stahl 2200 g Bromcycloocten mit 3600 g wasserfreiem Dimethylamin unter dauerndem Rotieren auf 120° erhitzt. Die Reaktion ließ sich durch Ziehen von Proben und Feststellung des Halogengehalts der Neutralteile leicht verfolgen. Nach 70 Stunden hatten die Neutralteile nur noch 1,15% Brom und die Reaktion war somit praktisch beendet. Man destillierte das überschüssige Dimethylamin in eine tiefgekühlte Vorlage ab und behandelte den teilweise kristallinen Autoklaveninhalt mit Wasser. Man gab dann genügend Salzsäure zu und nahm die Neutralteile in Äther auf. Aus der sauren Lösung wurden in üblicher Weise 630 g 1-Dimethylamino-cycloocten-(4) (des-Dimethylgranatanin) abgeschieden. Der Ätherauszug lieferte 833 g des Gemisches von Cyclooctadien-(1,5) und -(1,4). Ähnlich, aber in viel kleineren Ansätzen: 1-Monomethyl-amino-(cis)-cycloocten (4). Sdp. 93—94°/19, $d_4^{22,6}$ 0,9014, n_D^{20} 1,4878. Pikrat: Aus Wasser-Methanol gelbe Nadeln. Schmp. 135—136°.

1-Amino-(cis)-cycloocten-(4). Sdp. 88,5°—89,5°/22; d_4^{20} 0,9163, n_D^{20} 1,4937. Pikrat: gelbe Plättchen aus wenig Methanol und viel Wasser. Schmp. 172°. Das Produkt enthält zunächst $^1/_2$ Mol Kristallwasser, das beim Schmelzen entweicht.

Ein Versuch, vom Brom-cycloocten mit Trimethylamin unmittelbar zum quartären Bromid zu kommen, verlief sehr unbefriedigend.

Cyclooctadien-(1,4) (B.). Die Trennung von Cyclooctadien-(1,4) und -(1,5) (Neutralteile von sämtlichen Cyclooctenylamin-Herstellungen) durch Destillation ist schon von K. Ziegler und H. Wilms beschrieben worden. Jetzt standen insgesamt 940 g der Mischung zur Verfügung. Wir verwandten zur Trennung eine

100 cm lange Füllkörper-Kolonne mit VA-Drahtwendeln von 2 mm ⌀, Drahtstärke bei 0,2 mm. Bei dem von uns gewählten Rücklauf-Abnahme-Verhältnis von 30:1 entsprach die Wirksamkeit der Kolonne etwa 60 theoretischen Böden. Wir isolierten 440 g reines 1,4-Dien. Weiteres 1,4-Cyclooctadien war in den Übergangsfraktionen enthalten und hätte noch gewonnen werden können. Das wahre Mengenverhältnis 1,4:1,5 ergab sich in Übereinstimmung mit Ziegler und Wilms zu 2:1.

Konstanten: Sdp. 144,2°/750, Schmp. —51°, d_4^{20} 0,8751, n_D^{20} 1,4893 in guter Übereinstimmung mit den früheren Werten. Die Ozonisation und Umwandlung in Dicarbonsäureester nach Ziegler und Wilms[43]) lieferte bei der Feindestillation von 18 g Ester mit der Drehband-Kolonne neben wenig Malonsäureester (die meiste Malonsäure geht bei dem Verfahren sicher durch Zersetzung verloren) ausschließlich Glutarsäuredimethylester. Nach unseren Erfahrungen müßten sich bereits 1—2% Bernsteinsäureester in einer Ausbuchtung der Destillierkurve zu erkennen geben. Bernsteinsäure (aus 1,5-Dien) war somit nicht nachweisbar vorhanden, unser 1,4-Dien also sicher weitgehend rein, was auch aus dem Infrarotspektrum (s. Fig. 2., S. 130) zu folgern ist.

Hydrobromid des Cyclooctadiens-(1,4) (S., B.)

Herstellung analog der des 1-Bromcyclo-octens-(5). Man erhält z. B. aus 82 g Cyclooctadien-(1,4) und 150 ccm 40-proc. Bromwasserstoff-Eisessig schließlich 115 g des Hydrobromids neben 10 g unverändertem 1,4-Dien und 9 g hochsiedendem Rückstand. Sdp. des Hydrobromids 94—97°/18, n_D^{20} 1,5230. Ausbeute 87%, auf verbrauchtes Dien bezogen.

1-Dimethylamino-cycloocten-(2) (S., B.) aus dem Hydrobromid des Cyclooctadiens-(1,4)

Das Verfahren ist analog der oben beschriebenen Herstellung des isomeren 1,4-Derivats: 300 g Hydrobromid, 1200 ccm Dimethylamin (wasserfrei), 48 Stunden bei 100° in einem Schüttelautoklav von 2 l Inhalt. Ausbeute 111 g = 45% einer Base vom Sdp. 87—90°/15, n_D^{20} 1,4810 neben 80 g eines Cyclooctadiens.

10,8 g dieses Cyclooctadiens geben bei der Ozonisation nach H. Wilms[23]) 15,6 g einer farblosen kristallinen Säure vom Schmelzintervall 100—140°. Die Säure wurde mit Diazomethan in den Ester übergeführt, dieser feinfraktioniert. Ergebnis etwa 20% Glutarsäureester und 80% Adipinsäureester, d. h. es hatte vornehmlich Cyclooctadien-(1,3) neben wenig Cyclooctadien-(1,4) vorgelegen.

44,5 g der Base fügten wir zu einer siedenden Lösung von 66,5 g Pikrinsäure in 1 l Methanol. Nach dem Erkalten konnten dann 91,2 g eines Pikrates vom Schmp. 207° abgesaugt werden. Beim Umlösen aus 1500 ccm Methanol + 150 ccm Acetonitril erhielten wir zunächst 69,9 g Pikrat vom Schmp. 209°, nach Einengen der Mutterlauge hiervon auf die Hälfte weitere 9,4 g vom gleichen Schmp. und bei Fortsetzen dieser Operation noch 5,8 g vom Schmp. 204°, 2 g vom Schmp. 203° und schließlich 3,2 g Trockenrückstand vom Schmp. 183°. Hieraus geht hervor, daß offensichtlich die erste Hauptkristallisation schon weitgehend einheitlich gewesen war. Aus der ersten rein methanolischen Mutterlauge konnten dagegen keine weiteren Anteile des über 200° schmelzenden Pikrats gewonnen werden. Es waren darin noch insgesamt 16,8 g Pikrate enthalten, die z. T. bei 181°, z. T. bei 149° (Trockenrückstand) schmolzen. Insgesamt standen schließlich 79,3 g des reinen bei 209° schmelzenden Pikrats zur Verfügung, das sind 71% des Gesamtpikrats. Der wirkliche Anteil dürfte bei Berücksichtigung der Verluste bei mindestens 80% gelegen haben.

[43]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 30 (1950).

Die Base, aus dem Pikrat mit Lithiumhydroxyd in Freiheit gesetzt und mit Äther isoliert, zeigt Sdp. 87°/15, n_D^{20} 1,4815. Sie wurde durch Mischschmp. der Pikrate und den Vergleich der Infrarotspektren mit einem nach Cope und Estes gewonnenen Vergleichspräparat als 1-Dimethylamino-cycloocten-(2) identifiziert. Die Infrarotspektren der beiden Aminpräparate waren völlig identisch und vom Spektrum des 1-Dimethylamino-cyclooctens-(4) (des-Dimethylgranatanin) verschieden.

Spaltung des quartären Hydroxyds aus 1-Dimethylamino-cycloocten-(2) (B.)

Die Operationen sind analog wie bei der Herstellung des labilen Cyclooctadiens-(1,5)[44]. Wir erhielten das Spaltprodukt (Cyclooctadien) mit 70% Ausbeute. Es riecht ähnlich dem labilen Cyclooctadien-(1,5), d. h. an Benzolsulfochlorid erinnernd. Man bewahrt den Kohlenwasserstoff in fester Kohlensäure auf.

5,53 g des Kohlenwasserstoffs, mit 7 g Phenylazid vermischt, erwärmten sich spontan auf 70°, gleichzeitig entwickelte sich Stickstoff. Zog man nach mehrstündigem Stehen alles Flüchtige im Höchstvakuum bei Raumtemperatur ab, so verblieb als Rückstand ein rotbraunes Öl, das nicht zur Kristallisation neigte, und dessen Menge (3,59 g) bei dem zu diesen Versuchen verwandten Präparat auf einen Anteil von 35% des reaktionsfähigen Diens in der ursprünglichen Mischung schließen ließ. Der Stickstoffgehalt des Rückstandes betrug 12%.

Ber. für $C_{14}H_{17}N_3$ 18,4; für $C_{14}H_{17}N$ 7,03.

Bei einer Wiederholung wurden 10 g Kohlenwasserstoff bei —20° mit 6 g Phenylazid gemischt, zunächst in der Kältemischung belassen und nach dem Auftauen noch 13 Stunden lang auf 15° gehalten. Wieder trat schon in der Kälte Stickstoffentwicklung ein. Im Hochvakuum erhielten wir 6,5 g des öligen Rückstands und etwa 9 g Destillat.

Den Rückstand erhitzten wir zunächst etwa 1 Stunde im Ölbad auf 120—140°, um die Stickstoffabspaltung zu vervollständigen, dann erhitzten wir ihn 30 Min. lang mit 5n-Schwefelsäure. Diese Operationen verliefen keineswegs glatt. Die Aufarbeitung lieferte schließlich 1 g eines mandelartig riechenden Öls vom Sdp. 80°/14, 1,5 g eines hochviskosen Öls vom Sdp. 190—200°/14 und 3 g Harz. Das 1 g Öl lieferte mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Eisessig einen gut kristallisierten Niederschlag: tief rote, gut ausgebildete Prismen nach Umlösen aus Eisessig, Schmp. 189°. Die Analyse stimmt auf das Dinitrophenylhydrazon eines Cyclooctenons, wie es zu erwarten war.

$C_{14}H_{16}N_4O_4$	Ber.	C 55,25	H 5,30	N 18,41	O 21,04
	Gef.	» 54,95	» 5,31	» 18,72	» 21,08 (direkt)

Das im Hochvakuum abgezogene Destillat besteht aus dem gegenüber Phenylazid nicht reaktionsfähigen Cyclooctadien-Anteil und Phenylazid selbst. Die 2 Stoffe sind durch Destillation schlecht zu trennen. Wir wandten folgendes Verfahren an, dessen Prinzip vielleicht in ähnlichen Fällen von Nutzen sein kann.

Das S. 145 beschriebene Additionsprodukt aus labilem Cyclooctadien-(1,5) und Cyclopentadien vermag in der Wärme Phenylazid an der Doppelbindung im gespannten 5-Ring zu addieren. Das Additionsprodukt selbst siedet wesentlich höher als Cyclooctadien. Versetzt man also die Mischung von Cyclooctadien und Phenylazid mit diesem Additionsprodukt im Überschuß und erwärmt kurze Zeit auf 80°, so wird das Phenylazid restlos gebunden und das Cyclooctadien kann jetzt von seinen Beimengungen auf Grund seiner hohen Flüchtigkeit im Hochvakuum leicht abgezogen werden. In dieser Weise ließ sich zeigen, daß der in der ursprünglichen Reaktion mit Phenylazid unverändert gebliebene Kohlenwasserstoff-Anteil reines *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,3) ist, was mit dem auf andere Weise

[44]) K. Ziegler u. H. Wilms, Liebigs Ann. Chem. **567**, 32 (1950).

gewonnenen Befund von Cope und Estes übereinstimmt. Die Identifizierung erfolgte über die Ozonreaktion nach H. Wilms[23]), die ausschließlich zu Adipinsäure führt (Schmp. des rein weißen Rohproduktes 144°, nach 1-mal Umlösen 149° wie im Vergleichspräparat, Feindestillation des Methylesters einschließl. des Esters aus der Mutterlauge) sowie durch Aufnahme des Infrarotspektrums, das dem eines nach K. Ziegler und H. Wilms[45]) aus 1-Bromcycloocten-(2) mit Chinolin hergestellten Präparats bis in alle Einzelheiten gleich war.

Nachweis eines weiteren labilen Cyclooctadiens

Bis-dimethylamino-cyclooctan

532 g des Dihydrobromids des stabilen Cyclooctadiens-(1,5) (S. 149) wurden mit 2250 ccm wasserfreien Dimethylamins in einem 5 l-Autoklav 60 Stunden lang bei 120° geschüttelt. Nach dieser Zeit betrug der Bromgehalt der Neutralteile, in einer Probe ermittelt, noch knapp 2%. Die Aufarbeitung lieferte 95 g Dimethylaminocycloocten(e) mit unbekannter Lage der Doppelbindung Sdp. 82°/10, 25 g 1,4-(5?)-Bi-dimethylamino-cyclooctan Sdp. 68°/10 $^{-3}$ sowie 15 g Rückstand. Außerdem 80 g Neutralteile (isomere Cyclooctadiene). Die Ausbeute an Bis-dimethylamino-verbindung ist mit nur 6% äußerst unbefriedigend.

In einem zweiten Versuch ließen wir 225 g des gleichen Dihydrobromids mit einer Lösung von 300 g Dimethylamin in 100 ccm Methanol nach Zugabe von 10 g festem Kaliumhydroxyd 2 Monate lang bei Raumtemperatur stehen. Die Aufarbeitung lieferte jetzt 20 g (11%) Bis-dimethylamino-Verbindung und 18 g Dimethylamino-cycloocten. In den Neutralteilen fanden sich reichliche Mengen Harz.

Reinigung. 43 g des roten Tetramethyl-diamins gaben mit 110 g Pikrinsäure in 600 ccm Methanol 110 g eines kristallisierten Pikrats vom Schmp. 160°. Nach einmaligem Auskochen mit 300 ccm Methanol blieben 83 g Pikrat vom Schmp. 178—179°.

$C_{24}H_{32}N_8O_8$ Ber. N 17,06 Gef. N 16,89

Zu einer sorgfältigen fraktionierten Kristallisation unter Trennung etwaiger Isomerer genügte die vorhandene Menge nicht. Die aus dem Pikrat mit Lithiumhydroxyd abgeschiedene Base (22 g, Sdp. 98—100°/9, d_4^{20} 0,9094, n_D^{20} 1,4822) war jedoch ausschließlich Tetramethyldiamin.

$C_{12}H_{26}N_2$ Ber. N 14,13 Gef. N 14,00

Doppeltes quartäres Jodid. 21 g der Base in 250 ccm Methanol, dazu unter Kühlung allmählich etwas mehr als die berechnete Menge Methyljodid. Nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung farbloser Blättchen. Sie ist nach 24 Stunden vollständig. Ausbeute 51 g = 100%.

$C_{14}H_{22}N_2J_2$ Ber. J 52,63 Gef. J 52,49

Labiles Cyclooctadien Nr. 3 (?)

Umwandlung des bis-quartären-Jodids in die Base und deren Spaltung (i. V.) sind in üblicher Weise möglich. 51 g des Jodids lieferten 8,2 g = 71% des Cyclooctadiens; d_4^{20} 0,8782, n_D^{20} 1,4972. Der Brechungsindex ist höher als bei irgendeinem anderen bekannten Cyclooctadien. Beim Aufbewahren unter Luftabschluß stieg n_D^{20} innerhalb von 60 Stunden auf 1,5240, und das Präparat wurde dickflüssig.

Reaktion mit Phenylazid. Beim Vermischen von 0,3 g Kohlenwasserstoff mit 0,6 g Phenylazid tritt unter Aufsieden eine lebhafte Reaktion ein. Beim Anreiben

[45]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 36 (1950).

mit Petroläther scheiden sich farblose Blättchen ab, die nach dem Trocknen auf Ton bei 83—84° schmelzen. Versuche zur Umkristallisation waren erfolglos. Das Produkt zersetzt sich innerhalb weniger Stunden unter Braunfärbung und unterscheidet sich auch dadurch vom Phenyldihydrotriazol aus labilem Cyclooctadien-(1,5) (das bei 102—103° schmilzt). Der Stickstoffgehalt (15,69) deutet auf ein unreines 1:1-Addukt hin (Theorie 18,48).

Bei der Ozonspaltung nach H. Wilms [23]) gaben 2 g des Kohlenwasserstoffs 2,6 g einer farblosen gut kristallisierenden Säure mit dem Schmelzintervall 154—170°. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Wasser änderte sich hieran nichts. Nennenswerte Mengen Glutarsäure können in Anbetracht des hohen Schmelzpunkts kaum vorgelegen haben. Die Analyse deutet auf eine Mischung von Bernstein- und Adipinsäure hin.

	Gef.	C 43,70	H 5,73	O 48,90 (direkt)
$C_4H_6O_4$	Ber.	» 40,68	» 5,13	» 54,19
$C_6H_{10}O_4$	Ber.	» 49,32	» 6,89	» 43,79

Hiernach würde der Kohlenwasserstoff eine Mischung aus einem 1,3-Dien und einem 1,5-Dien sein.

Zu einer ausführlichen Untersuchung genügte das vorhandene Material nicht.

Die *trans*-Cycloolefine mit 8—11 C-atomen

trans-Cycloocten. Reindarstellung vgl. A. C. Cope, R. A. Pike und C. F. Spencer [32]).

trans-Cyclononen und *trans-Cyclodecen.* Wir verzichten auf die Wiedergabe unserer eigenen Versuche zur Herstellung und verweisen auf die unter [28]) zitierte Dissertation von H. Sauer sowie auf die später liegenden Publikationen von A. T. Blomquist [30]) und Mitarbb. sowie Prelog [29]) und Mitarbb., denen alles Wesentliche über Herstellung und Eigenschaften der beiden *trans*-Cycloolefine entnommen werden kann.

Trans-Cycloundecen (B.)

Ausgangsmaterial war Pimelinsäure, die nach H. J. Pistor und H. Plieninger [46]) leicht in größerer Menge aus technischen Ausgangsstoffen (Butadien und Acrylnitril) herstellbar ist. Die im großen etwas gefürchtete Dien-Synthese von Butadien und Acrylnitril führten wir völlig gefahrlos in folgender Weise aus: In einem 2 l-Magnetrührautoklaven werden 600 g Acrylnitril nach Zugabe von 7,5 g Methylenblau unter 15 Atm. Stickstoffschutzdruck auf 200° erhitzt. Dann tropft man über ein Druckschauglas 700 g Butadien in einem solchen Tempo ein, daß eine Temperatur im Inneren des Autoklaven von 200—235° gehalten wird. Der Butadienvorrat steht in der Vorratsflasche unter genügendem Stickstoffüberdruck. Der maximal auftretende Druck betrug 55 Atm. Dauer des Eintropfens etwa 4 Stunden. Darauf erhitzt man noch 2 Stunden auf 200° weiter. Die Butadienzugabe wird sich zweckmäßig auch mit einer Einspritzpumpe bewerkstelligen lassen. Ferner wird man bei noch größeren Ansätzen am besten wohl etwas Reaktionsprodukt + Methylenblau vorlegen und abwechselnd mit einer Pumpe (oder gleichzeitig mit 2 Pumpen) Butadien und Nitril zugeben. Zum Durchführen des Butadiens durch den heißen Autoklavendeckel benutzten wir eine Kupferkapillare, die mit einem in geringem Abstand aufgepaßten druckfesten Wassermantel gekühlt war, der bis in den Autoklavenraum durchging. Auf diese Weise sollte eine vorzeitige Dimerisation des Butadiens vermieden werden. Vakuumdestillation des Rohprodukts (Sdp. 79°/14) liefert 990 g = 82,5% der Theorie (auf Nitril berechnet) an Cyclohexen-(3)-carbonsäurenitril-(1).

[46]) Liebigs Ann. Chem. **562**, 235 (1949).

Die Ringöffnung und Verseifung zu Pimelinsäure nahmen wir im 5 l-Stahl-Schüttelautoklaven mit Druckrückflußkühler vor. Beschickung 900 g techn. KOH, 2 l Wasser, 900 g des Nitrils. Temp. 320°, Versuchsdauer 8 Stunden. Der Druck steigt rasch über den Wert der Wasserdampftension. Man bläst von Zeit zu Zeit Wasserstoff und Ammoniak durch den Druckrückflußkühler ab und sorgt so dafür, daß die Grenzbeanspruchung des Autoklaven nicht überschritten wird. Nach passender Aufarbeitung erhalten: 820 g Rohpimelinsäure neben etwas Cyclohexancarbonsäure, die bei einer Destillation i. V. als Vorlauf bei 140°/14 abgetrennt wird. Die Pimelinsäure bleibt im Rückstand. Man führt die rohe Säure in den Dibutylester über, der durch Vakuumdestillation gereinigt wird. Erhalten 930 g reiner Dibutylester (Sdp. 188°/10). Es standen uns aus mehreren Ansätzen schließlich 4200 g des Esters zur Verfügung.

Hydrierung in einem 1 l-Schüttelautoklaven, beschickt mit je 500 g Dibutylester und 50 g Kontakt nach H. Adkins und R. Connor[47]) bei 210° und 1000 bis (abfallend) 300 Atm. Wasserstoff (Kompressor) mit einmaligem weiterem Nachpressen bis 700 Atm. und endgültigem Druckabfall auf 550 Atm. Ausbeute an Heptamethylenglykol 200 g = 93% d. Th.

Die weitere Umwandlung in 1,7-Dibromheptan und Nonan-1,9-dicarbonsäure geschah nach bekannten Standardmethoden. Es stand uns schließlich ein knappes kg der Säure und ihres Dimethylesters zur Verfügung.

Cyclo-undecanolon. Wir erzielten beim Acyloin-Ringschluß eine Ausbeute von 71% d. Th.

Cyclo-undecanon. Folgende Modifikation der Reduktion des Acyloins nach V. Prelog und Mitarbb.[48]) hat sich bewährt. 100 g Cyclo-undecanol-on-(2) werden in 250 ccm Eisessig gelöst. In die Lösung rührt man 250 g Zinkstaub ein und läßt dann 250 ccm konz. Salzsäure zufließen. Das Reaktionsgemisch wurde im Ölbad auf 100° erwärmt und in 3 Portionen mit je 50 ccm im Abstand von je 30 Min. noch mit 150 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach insgesamt 3 Stunden Reaktionszeit wird die Mischung in die doppelte Menge Wasser eingegossen und mehrmals ausgeäthert, der ätherische Extrakt mit Natriumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers erhält man bei der Vakuumdestillation neben einer cyclo-undecan-haltigen Vorlauffraktion das Cyclo-undecanon bei 128—130°/15. Ausbeute 57 g = 63% d. Th. Das Keton besaß einen unscharfen Schmp. und wurde bei 14,2° endgültig klar. Aus mehreren Ansätzen wurden 187 g der Verbindung erhalten. Wir unterzogen das Cyclo-undecanon einer sorgfältigen Reinigung durch Zentrifugieren. (Zentrifugenbecher mit Siebboden in einem zweiten größeren Zentrifugenbecher mit Eiswasser, Einfüllen des im Eisschrank erstarrten Ketons und 30 Min. Zentrifugieren. Das Kühlwasser hat dann 10—11°. Das Keton auf der Siebplatte ist trocken und weiß.) Schmp. 14,5° (L. Ruzicka[49]) 9—10°), zunächst erhalten 108 g aus 187 g. Der ölige Anteil gab, über das Semicarbazon gereinigt, weitere 35 g vom richtigen Schmp.

Methylamino-cyclo-undecan. Wir hielten uns an die Vorschrift von K. Ziegler und H. Wilms[50]) für das entsprechende Cyclooctan-Derivat. Das Pikrat der Base (Sdp. 136°/18, n_4^{20} 1,4857, d_D^{20} 0,9049) schmilzt bei 124°.

---

[47]) J. Amer. chem. Soc. **53**, 1091 (1931).

[48]) V. Prelog, L. Frenkiel, M. Kobelt, P. Barman, Helv. chim. Acta **30**, 1741 (1947); V. Prelog, K. Schenker, H. H. Günthard, Helv. chim. Acta **35**, 1598 (1952).

[49]) Helv. chim. Acta **11**, 683 (1928).

[50]) Liebigs Ann. Chem. **567**, 37 (1950).

trans-Cyclo-undecen. Auch die weiteren Stufen verlaufen wie von K. Ziegler und H. Wilms für *trans*-Cyclo-octen beschrieben. Die Basenspaltung im Wasserstrahlvakuum bei 160° Ölbadtemperatur liefert 81% d. Th. an *trans*-Cyclo-undecen. Sdp. 80,5°/15; d_4^{20} 0,8706, n_D^{20} 1,4825.

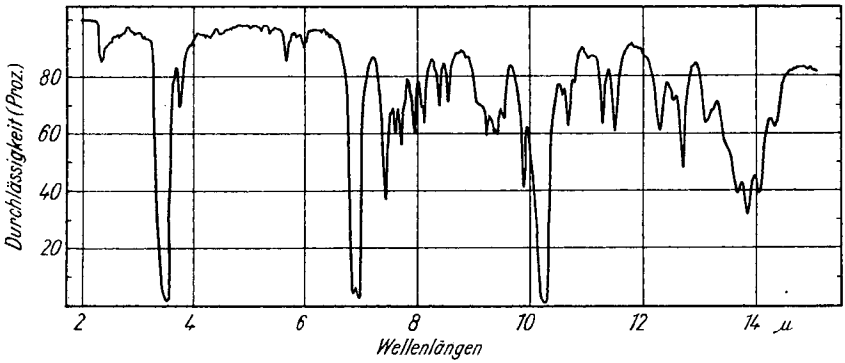


Fig. 8. Infrarotabsorption von trans-Cyclo-undecen.

Vergleich des Verhaltens der *trans*-Cyclo-olefine gegenüber Phenylazid *(S., B.)*

„Adiabatische" Versuche. Je 5 mMol *trans*-Cycloolefin und 10 mMol Phenylazid wurden in kleinen Präparatengläschen auf genau 20° vortemperiert. Dann stellte man das Gläschen mit dem Kohlenwasserstoff in ein kleines zusätzlich mit Glaswolle gefülltes Dewar-Gefäß und gab unter Umrühren mit einem feingeteilten Thermometer das Phenylazid auf einmal zu. Die Temperatur sank zunächst etwas ab. Beim Durchlaufen der tiefsten Temperatur setzte man eine Stoppuhr in Gang und verfolgte dann den Temperatur-Anstieg. Die Versuchsergebnisse sind im allgemeinen Teil durch die Fig. 3 wiedergegeben.

„Isotherme" Versuche. *trans-Cyclo-nonen.* Mengen und Mischung wie oben, jedoch ließ man unter Rühren im Wasser eines 20°-Thermostaten stehen. Die Temperatur stieg dann nicht. Man pipettierte von Zeit zu Zeit Proben der Mischung in gewogene kleine Reagenzgläschen, wog rasch auf einer Schnellwaage und brachte die Gläser dann in ein extremes Hochvakuum (Falle mit fl. Luft). Unter diesen Bedingungen ist das Cyclononen in ca. 3—4 Min. im wesentlichen verdampft. Es folgt das Phenylazid und es hinterbleibt das Additionsprodukt. Die Zeit wurde im Augenblick des Erreichens des Hochvakuums genommen. Nach 2 Stunden kristallisiert das Addukt schon in der Reaktionsmischung aus. Daher sind die letzten Werte mit neuen gesonderten kleinen Einwaagen zu bestimmen. Die Ergebnisse der Versuche gibt Kurve „Cyclononen" Fig. 3 im allgemeinen Teil wieder.

trans-Cyclo-decen. Versuch wie soeben beschrieben. Grundmischung 10 Millimol Cycloolefin und 20 Millimol Phenylazid. Besonders rasches Arbeiten ist nicht erforderlich. Die Mischung bleibt bis zum Schluß klar. Die Reaktion konnte bis zum Umsatz von 91,3% (nach 13 Tagen) verfolgt werden. Ergebnisse Kurve „Cyclodecen" Fig. 3.

Die Reaktion eignet sich sehr gut zur Bestimmung von *trans*-Cyclo-decen in Cyclo-decen-Mischungen. Ein durch Dehydratisieren von Cyclo-decanol gewonnenes Cyclodecen enthielt etwa 40% trans-Cycloolefin. Man kann die Bestimmung natürlich durch Erwärmen auf mäßig erhöhte Temperatur abkürzen.

trans-Cyclo-undecen. 1,5164 g des Kohlenwasserstoffs wurden mit 2,7521 g Phenylazid bei Raumtemperatur vermischt und stehen gelassen. Nach 35 Tagen hinterließen 0,5656 g der Mischung 0,0655 g Triazol = 18,3%, nach 90 Tagen 0,6223 g der Mischung 0,1611 g Triazol = 40,9%. Diese Zahlen sind der Kurve „Cycloundecen", Fig. 3, zugrunde gelegt worden.

Phenylazid-Additionsprodukte *(S., B.)*

trans-Cyclononen. Zur Isolierung des reinen Addukts arbeitet man am besten mit Phenylazid im Überschuß, vermehrt die Kristallabscheidung nach Beendigung der Reaktion durch Kühlung, saugt ab und trocknet auf Ton. Feine Nadeln, zu Sternchen gebündelt. Schmp. 100°. Der Stoff ist sehr empfindlich und zersetzt sich schon beim Versuch, ihn umzukristallisieren. Gibt beim Erhitzen auf 100° Cyclononanonanil.

$C_{15}H_{21}N_3$ Ber. N 17,28 Gef. 17,19

trans-Cyclo-decen. Der im Zuge der kinetischen Versuche erhaltene kristalline Rückstand wurde 2-mal aus Petroläther umkristallisiert. Weiße Blättchen, Schmp. 73°.

$C_{16}H_{23}N_3$ Ber. N 16,39 Gef. N 16,19

trans-Cyclo-undecen. Das Nonamethylen-phenyldihydrotriazol bildet aus Petroläther farblose Spieße vom Schmp. 67—68°.

$C_{17}H_{25}N_3$ Ber. N 15,48 Gef. N 15,26

trans-Cycloocten und Cyclopentadien *(B.)*

2,5 g *trans*-Cyclo-octen werden mit 3 g Cyclopentadien versetzt und 30 Min. zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Die Vakuumdestillation des Reaktionsgemisches liefert neben einem Vorlauf von dimerem Cyclopentadien 2,8 g eines farblosen Öles mit den Konstanten Sdp. 115°/15, n_D^{20} 1,5092.

Mit Phenylazid schwach erwärmt, bildet das Produkt ein kristallisiertes Triazol vom Schmp. 163—164°.

$C_{19}H_{25}N_3$ Ber. N 14,23 Gef. N 14,03

trans-Cyclo-octen und Hexachlor-cyclopentadien *(B., F.)*

5,5 g Cyclo-octen mit 60 Proc. *trans*-Produkt in 25 ccm Äther wurden unter Kühlung mit Eis nach und nach mit 8,2 g Hexachlorcyclopentadien versetzt, wobei die Temperatur bis maximal 37° stieg. Anschließend erwärmte man noch 2 Stunden lang zum gelinden Sieden des Äthers. Alsdann beseitigte man den Äther und destillierte aus dem Rückstand im Hochvakuum bei maximal 115° alles Flüchtige ab. Es hinterblieb ein nur wenig dunkel gefärbtes dickes Öl, das bei 140° (Bad) schließlich im Höchstvakuum destillierte (103—108°).

$C_{13}H_{14}Cl_6$ Ber. Cl 55,6 Gef. Cl 55,65

Die Reaktionen zwischen *trans*-Cyclo-nonen und -decen mit Hexachlorcyclopentadien wurden noch zu einer Zeit studiert, als die Additionsfähigkeit (bei höheren Temperaturen) auch der *cis*-Cyclo-olefine für Hexachlorcyclopentadien (vgl. die nachfolgende Mitt.) noch nicht bekannt war. Sie waren — zur Erkennung von Unterschieden — nicht sehr zweckmäßig angelegt und müssen wiederholt werden. Wir kommen zu gegebener Zeit darauf zurück.

trans-Cyclo-olefine und Diäthylaluminiumhydrid

Die Ausführung der Versuche ergibt sich aus der vorangehenden Arbeit und unseren Angaben im allgemeinen Teil von selbst.

Ringweite und Aktivität cyclischer cis-Olefine

Von *Karl Ziegler* und *Helga Froitzheim-Kühlhorn*

(Mit 1 Figur im Text)

In der ersten der beiden vorangehenden Mitteilungen ist ein eigentümlicher Zusammenhang zwischen der Ringweite ringhomologer cyclischer Olefine und deren Aktivität (gemessen an der Reaktionsgeschwindigkeit) gegenüber Diäthylaluminiumhydrid beschrieben worden. Fig. 1a gibt ihn nochmals anschaulich wieder. Handelte es sich hier um eine Eigentümlichkeit dieser besonderen Reaktion oder um eine Gesetzmäßigkeit von allgemeiner Gültigkeit? Um das zu prüfen waren ähnliche systematische Reaktionen mit anderen Reagenzien notwendig.

Aus der Literatur war eine Untersuchung von K. Alder und G. Stein[1]) bekannt, bei der nach rein präparativen Methoden die Cycloolefine mit 5—8 Kohlenstoffatomen auf ihr Verhalten gegenüber Phenylazid hin überprüft worden waren. Aus dieser Arbeit konnte man entnehmen, daß unzweifelhaft Cyclohexen Phenylazid besonders langsam addiert — das Additionsprodukt selbst war hier wegen einer sekundären Weiterveränderung, die es erleidet, nicht zu fassen. Daß es primär doch entstehen muß, erscheint sicher. Die übrigen 3 Cycloolefine geben sämtlich kristalline Additionsprodukte, einigermaßen vollständig allerdings erst in wochenlanger Reaktionszeit (bei Raumtemperatur). Cyclopenten schien nach den Angaben der beiden Autoren im Widerspruch zu den mit Diäthylaluminiumhydrid gewonnenen Erfahrungen deutlich schneller als Cycloheptен und Cycloocten zu reagieren.

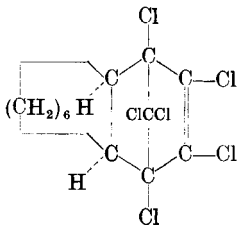
Für einen exakten Vergleich der Reaktivität relativ reaktionsträger Olefine eignet sich Phenylazid schlecht. Man muß entweder bei relativ niedriger Temperatur unerträglich lange Reaktionszeiten in Kauf nehmen, oder es machen bei höheren Temperaturen Sekundärreaktionen jede verläßliche Arbeit unmöglich.

Im Zuge der in der vorangehenden Arbeit geschilderten Untersuchung der Reaktivität der cyclischen *trans*-Olefine wurden wir darauf aufmerksam, daß sich *Hexachlorcyclopentadien* ganz vorzüglich für einen Vergleich von Doppelbindungs-Reaktivitäten eignet.

trans-Cycloocten addiert Hexachlorcyclopentadien schon in der Kälte rasch. Zur Kontrolle ließen wir dann Hexachlorcyclopentadien auch auf *cis-Cycloocten* einwirken und fanden, daß sich bei 100° auch diese 2 Stoffe schnell und vollständig zu einem gut

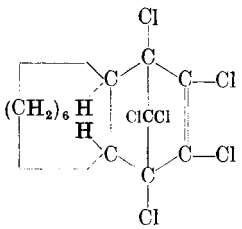
[1]) Liebigs Ann. Chem. **501**, 41 (1933).

kristallisierenden Additionsprodukt vereinigen. Hiernach sind jetzt, ähnlich wie bei *cis*- und *trans*- Cycloocten und Phenylazid, auch die folgenden zwei stereoisomeren Verbindungen bekannt:



fest, Schmp. 82—84°

I



flüssig

II

Die anschließend sofort in Angriff genommene vergleichende Überprüfung aller *cis*-Cycloolefine von C_5 bis C_{10} (Cyclobuten hatten wir nicht mehr zur Hand) zeigte, daß in allen Fällen Additionsprodukte mit Hexachlorcyclopentadien entstehen, wenn auch mit verschiedener Leichtigkeit. Die Reaktionsfähigkeit des Cyclooctens ist besonders groß.

Die Reaktion zwischen *Cyclopenten* und Hexachlorcyclopentadien läßt sich schon bei 80° nachweisen (7% in einer Stunde). Bei 100° hatten sich mit 1 Mol Hexachlorcyclopentadien im Überschuß nach 5 Stunden 54% Additionsprodukt (Schmp. 165—170°) gebildet. Bei noch energischeren Bedingungen haben wir bis 94% der theor. Ausbeute erhalten.

Bei *Cyclohexen* erhielten wir nach 5 Stunden bei 100° noch kein Additionsprodukt, nach 15—16 Stunden bei 120° 28,3% d. Th. (Schmp. 73—74°). Bei 160° hatten sich nach 43 Stunden 90% d. Th. gebildet.

Cycloheptен lieferte 66% d. Th. nach $5^1/_2$ Stunden bei 100°, *cis-Cycloocten* 94% d. Th. nach $4^1/_2$ Stunden bei 100°. Die Additionsprodukte sind beide fest. (Schmp. 78—80° bzw. 82—84°).

Bereits die Erfahrungen aus diesen präparativen Versuchen[2]) deuteten darauf hin, daß die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeiten von der Ringweite dem gleichen Gesetz folgt, wie es für die Addition des Diäthylaluminiumhydrids gilt.

Eine quantitative Untersuchung mit unserer auf S. 119f. beschriebenen kontraktometrischen Methode bestätigt das (Fig. 1b). Es besteht trotz der großen Verschiedenheit der 2 Reagenzien eine überraschend weitgehende Parallelität der beiden Versuchsreihen. Der Unterschied zwischen Cyclohexen und *cis*-Cycloocten ist allerdings gegenüber Hexachlorcyclopentadien noch stärker ausgeprägt. Die Reaktionsgeschwindigkeiten der zwei Extreme verhalten sich

[2]) Die neuen Reaktionen sind unter Z. 4377 IVc/12 o zum Patent angemeldet.

hier wie etwa 1:100, bei Diäthylaluminiumhydrid wie 1:etwa 22. Wir beabsichtigen, die Untersuchung noch auf Cyclobuten auszudehnen und zu prüfen, ob sich auch in der Reaktivität gegenüber Hexachlorcyclopentadien Cyclobuten und *cis*-Cycloocten besonders nahestehen.

Schon jetzt ist der Schluß erlaubt, daß der in Fig. 1a u. b zum Ausdruck kommende eigentümliche Gang der Reaktivität der Doppelbindung ringhomologer cyclischer *(cis-)* Olefine mit der

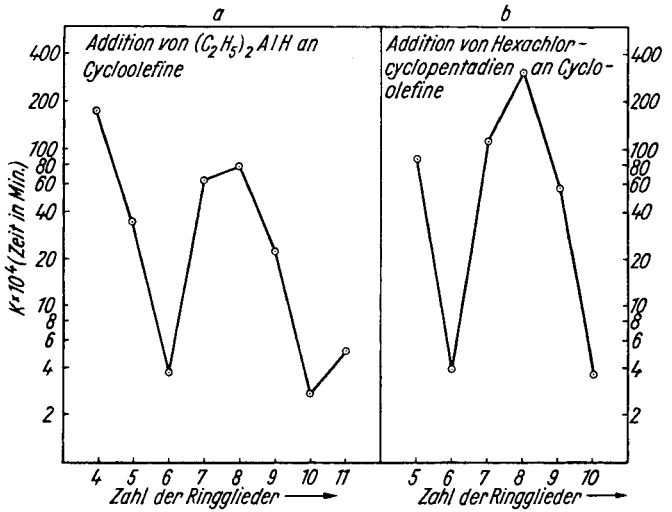


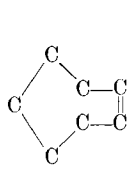
Fig. 1. Reaktionskonstanten der Addition von $(C_2H_5)_2AlH$ (a) und Hexachlorcyclopentadien(b)an Cycloolefine, ber. gemäß $K = \frac{2{,}3}{\tau} \log 2$ mit den τ von S. 106 (a) und den τ der Zusammenstellung S. 162 (b). Die Reaktionen sind pseudomonomolekular behandelt trotz des beschränkten Überschusses (3:1) des Reagens.

Ringweite generell für viele Additionsreaktionen der Cycloolefine gelten wird. Wir wollen damit nicht sagen, daß er für alle gelten müßte. Zweckmäßig wird man jedoch in Zukunft bei jeder geeigneten Reaktion auf diese Verhältnisse achten und nach Möglichkeit einige vergleichende Messungen ausführen.

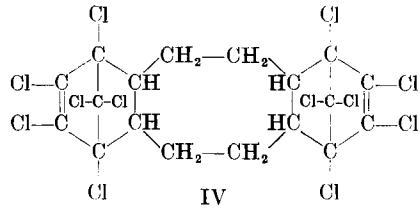
Mit der theoretischen Deutung der Erscheinung haben wir uns bisher nicht konsequent befassen können. Das ganze Problem ist noch an Hand der verschiedenen über den Feinbau mittlerer Ringe angestellten Überlegungen zu durchdenken. Es sei aber auf die folgenden möglichen Zusammenhänge hingewiesen, in denen wir jedoch einstweilen nicht mehr sehen wollen als eine vielleicht ganz zufällige Parallele.

Es ist durch viele verschiedene Beobachtungen sicher, daß in den sog. „mittelgroßen" Ringen zwischen denjenigen Ringatomen besondere Beziehungen bestehen, die miteinander einen kleinen Ring, insbesondere einen solchen mit 6 Gliedern bilden könnten. (Bicyclische Nebenformen des Cyclooctatetraens[3]) und Cyclooctatriens[4]), transanulare Reaktionen[5]) in der Cyclooctan- -nonan- und -decan-reihe.) Stellt man sich für die mittelgroßen cyclischen Olefine Konfigurationen vor, bei denen — natürlich außerhalb des durch die Strukturlehre bestimmten Rahmens — gesättigte 6-Ringe präformiert sind, so befinden sich die Doppelbindungen im *cis*-Cycloocten, -nonen, -decen in Zuständen, die der Reihe nach dem Cyclobuten, -penten und -hexen entsprechen. *cis*-Cycloocten sollte hiernach gesteigerte Reaktionsfähigkeit besitzen und der abfallende Gang der Reaktivität vom Cyclobuten bis Cyclohexen muß sich vom Cycloocten zum Cyclodecen wiederholen. Das Cycloheptен ist in dieser Überlegung nicht unterzubringen. Nimmt man auch bei ihm eine Art „Abschnürung" an, so ergibt sich die Konfiguration III, nach der auch hier die Möglichkeit einer gewissen Beziehung zum Cyclobuten bestehen und eine im Vergleich zum Cyclohexen gesteigerte Reaktionsfähigkeit zu erwarten sein würde. Dem entspricht die Beobachtung. Der Abfall der Reaktivität vom Cyclobuten zum Cyclohexen ist nach der klassischen Spannungstheorie zu verstehen. Auch Cyclopenten dürfte bereits zu den gespannten Ringen gehören.

Wir beabsichtigen, unsere systematische Untersuchung über den 10-Ring hinaus fortzusetzen.



III



IV

Die erhöhte Reaktionsfähigkeit der *cis*-Doppelbindung im 8-Ring ist auch im stabilen *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,5) (dem 8-Ring-Dimeren des Butadiens) nachweisbar. Dieses Diolefin liefert mit Hexachlorcyclopentadien bei 100° und darüber leicht das sehr gut kristallisierende Additionsprodukt IV, das in allen gebräuchlichen, bis

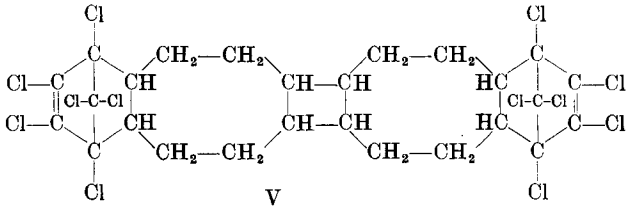
[3]) W. Reppe, Liebigs Ann. Chem. **560**, 25 (1948).

[4]) A. C. Cope, A. C. Haven, jr. F. L. Ramp, E. R. Trumbull, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4867 (1952).

[5]) A. C. Cope, S. W. Fenton, C. F. Spencer, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5884 (1952); V. Prelog, K. Schenker, Helv. chim. Acta, **35**, 2044 (1952); V. Prelog, K. Schenker u. W. Küng, Helv. chim. Acta **36**, 471 (1953); K. Schenker u. V. Prelog, Helv. chim. Acta **36**, 896 (1953).

etwa 100° siedenden Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist und sehr hoch (> 300°) schmilzt. Das auf S. 145 beschriebene, schon in der Kälte leicht entstehende flüssige Additionsprodukt aus Hexachlorcyclopentadien und labilem (*trans-trans* ? ? bzw. *cis-trans* ? ?)-Cyclooctadien-(1,5) addiert, wie nunmehr sicher zu erwarten war, bei 100° ein zweites Molekül des Hexachlorcyclopentadiens und gibt dabei gleichfalls ein gut kristallisierendes und sehr hochschmelzendes (> 300°) 2:1-Additionsprodukt von der Strukturformel IV, das äußerlich vom analogen Produkt aus *cis-cis*-Cyclooctadien nicht zu unterscheiden ist, dessen Debye-Scherrer-Diagramm aber deutliche Unterschiede zu dem Produkt aus stabilem *cis-cis*-Cyclooctadien-(1,5) aufweist und das überdies sich in heißem Benzol und Aceton leicht löst. Daher kann man mit Sicherheit sagen, daß in den beiden 2:1-Produkten stereoisomere Stoffe vorliegen. Im ersten Stoff sind die beiden -CH-CH-Gruppen des 8-Ringes in *cis*-Stellung, im zweiten ist eine in *cis*- und die andere in *trans*-Stellung.

Wir haben die Reaktionsfähigkeit cyclischer Olefine mit Hexachlorcyclopentadien noch dazubenutzt, um in dem S. 124f. beschriebenen Dimeren des labilen Cyclooctadiens die beiden darin enthaltenen Doppelbindungen nochmals nachzuweisen. Das dimere Cyclooctadien gibt, wie erwartet, bei 100° leicht mit 2 Molekülen Hexachlorcyclopentadien ein schwer lösliches kristallines 2:1-Additionsprodukt der Formel V.



V

Beschreibung der Versuche

Präparative Versuche

Es ist nicht nötig, alle Versuche im einzelnen zu beschreiben. Wir arbeiteten regelmäßig ohne Lösungsmittel und mit 100% Überschuß an einer Komponente. Im offenen Gefäß (Rückfluß) kommt man mit Hexachlorcyclopentadien[6]) im Überschuß noch beträchtlich über den Siedepunkt der verwandten Olefine hinaus. Im geschlossenen Gefäß nahmen wir meist das Olefin im Überschuß. Gegen das Arbeiten in Stahlautoklaven bestehen vermutlich keine Bedenken. Wir zogen es bei hohen Versuchstemperaturen vor, unsere Proben in Glasampullen einzuschmelzen und diese dann bei Gegenwart einer geeigneten Flüssigkeit zur Erzeugung des Gegendruckes im Autoklaven zu erhitzen. Anschließend wurde der Reagensüberschuß i. V. und Hochvakuum entfernt, worauf die Additionsprodukte im Rückstand auskristallisieren. Die notwendigen Reaktionsbedingungen lassen sich nach unseren Angaben im allgemeinen Teil abschätzen.

[6]) Der Stoff — von F. Straus, L. Kollek u. W. Heyn, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1868 (1930) entdeckt — ist in den USA Handelsprodukt.

Additionsprodukt von Hexachlorcyclopentadien

an	Schmp.	Umkrist. aus	Formel	Cl	
Cyclopenten	165—170°	Äthanol	$C_{10}H_8Cl_6$	Ber. 62,46	Gef. 62,20
Cyclohexen	73—74°	»	$C_{11}H_{10}Cl_6$	» 60,00	» 59,33
Cycloheptan	78—80°	»	$C_{12}H_{12}Cl_6$	» 57,7	» 58,25
cis-Cycloocten	82—84°	»	$C_{13}H_{14}Cl_6$	» 55,6	» 55,45
cis-Cyclononen*	43—44°	»	$C_{14}H_{16}Cl_6$	» 53,65	» 53,07
cis-Cyclodecen*	flüssig	—	$C_{15}H_{18}Cl_6$	» 51,82	» 52,54

* Aufgearbeitete Kontraktometer-Füllungen, s. unten.

Kontraktometer-Versuche

Die Ausführung ergibt sich nach dem S. 118 f. Gesagten von selbst. Wir arbeiteten regelmäßig mit dem Verhältnis Hexachlorcyclopentadien : Cycloolefin = 3 : 1. Die Zeit-Umsatz-Kurven analog S. 100, Fig. 1, waren annähernd gerade.

Halbumsatzzeiten (τ)

für Ringglieder	5	6	7	8	9	10
τ (Min.)	80	1760	61	23	110	1900

cis-cis-Cyclooctadien-(1,5) und Hexachlorcyclopentadien

36 g (0,33 Mol) stabiles Cyclooctadien-(1,5) und 273 g (1 Mol) Hexachlorcyclopentadien wurden (zur Sicherheit unter Stickstoff) 20 Stunden im offenen Gefäß auf 100° erhitzt. Schon nach etwa 4 Stunden hatten sich aus der Mischung nadelförmige Kristalle abgeschieden, deren Menge sich dauernd vermehrte, so daß am Schluß alles zu einem dicken Brei erstarrt war. Nach dem Erkalten trennte man Kristalle und ölige Anteile in einer Siebbecher-Zentrifuge und wusch die Kristalle mit etwas Benzol. Nach dem Trocknen erhielten wir 155 g (71% d. Th.) des 2 : 1-Additionsprodukts (IV) in Form farbloser Kristalle, die bei 325° noch nicht schmelzen, sich aber dunkel färben. Der Stoff läßt sich aus o-Dichlorbenzol umlösen.

$C_{18}H_{12}Cl_{12}$ Ber. Cl 65,2 Gef. Cl 64,62

Labiles Cyclooctadien-(1,5)

Addition von 2 Molekülen Hexachlorcyclopentadien. Erhitzt man das S. 145 beschriebene 1 : 1-Additionsprodukt von labilem Cyclooctadien-(1,5) und Hexachlorcyclopentadien mit 1,5 Mol weiterem Hexachlorcyclopentadien bei 100° weiter, so sind die Erscheinungen den im vorigen Versuch beschriebenen ähnlich. Auch die Aufarbeitung ist dieselbe. Äußerlich ist das neue Additionsprodukt (IV) von dem soeben beschriebenen nicht zu unterscheiden. (Löslichkeit in Benzol vgl. weiter vorn). Läßt sich aus Aceton umkristallisieren.

$C_{18}H_{12}Cl_{12}$ Ber. Cl 65,2 Gef. 64,6

Dimeres des (labilen) Cyclooctadiens-(1,5) und Hexachlorcyclopentadien

Der Versuch wurde genau so ausgeführt wie beim stabilen Cyclooctadien-(1,5) und sah äußerlich ebenso aus. Das schwer lösliche Additionsprodukt (V) wurde durch Auskochen mit Äther gereinigt. Zers.-Pkt. (unter Schwarz-Färbung) 300°.

$C_{26}H_{24}Cl_{12}$ Ber. Cl 55,65 Gef. 55,9

(Abgeschlossen am 6. Oktober 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 589

MIT 29 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

589. Band

Mitteilungen aus dem Organisch-chemischen Institut der
Technischen Hochschule München

(Eingelaufen am 30. Juli 1954)

Anlagerung von Acrylsäure und ihren Derivaten an Pyrrole*) **)

Von *Alfred Treibs* und *Karl-Heinz Michl*

Die wichtigsten natürlichen Pyrrolfarbstoffe enthalten Propionsäure-Seitenketten, und bei der Synthese des Hämins, der Koproporphyrine, des Bilirubins und zahlreicher Chlorophhyllderivate waren Pyrrole mit β-Propionsäure-Seitenketten die unentbehrlichen Ausgangsstoffe. Auch für die letzten synthetischen Probleme auf diesem Gebiet werden die Pyrrolpropionsäuren von Bedeutung sein.

*) Substitutionsreaktionen der Pyrrole. 4. Mitt. 1. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **577**, 115 (1952); 2. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **577**, 119 (1951); 3. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **577**, 129 (1952).

) Vorgetragen auf der Chemie-Dozententagung in Aachen am 1. Mai 1953. Angew. Chem. **65, 322 (1953).

H. Fischer und C. D. Nenitzescu[1]) konnten allgemein durch Umsetzung von Pyrrolaldehyden mit Malonsäure die Pyrrolacrylsäuren und durch deren Reduktion die Propionsäuren gewinnen, durch Umsetzung von Pyrrolen mit freien Methingruppen mit Methoxymethylmalonester[1]) gelangten sie zu Malonsäurepyrrolen, die sich in Propionsäuren überführen ließen. Die erste Methode kann durch Kondensation des Aldehyds mit Cyanessigester[2]) modifiziert werden. In einigen Fällen gelang auch die Addition von Maleinsäureanhydrid an die freie Pyrrol-α-Stellung und Decarboxylierung der gebildeten Bernsteinsäure zur α-Propionsäure[3]) sowie Addition von Acetylendicarbonsäure zur Pyrrol-β-maleinsäure und deren Überführung in die Propionsäure[4]). Auch ringsynthetisch waren Pyrrolpropionsäuren erhalten worden[5]). Trotz der zahlreichen Methoden sind manche für die Farbstoff-Synthese erforderlichen Pyrrolpropionsäuren nicht oder nur sehr schwer zugänglich, vor allem, wenn die freie β-Methingruppe infolge der Anwesenheit negativer Substituenten inaktiviert wird, wodurch Substitutionsreaktionen, insbesondere auch die Aldehydsynthese, erschwert oder unmöglich werden.

Wir haben daher im Verlauf unseres systematischen Studiums der Additions- und Substitutionsreaktionen der Pyrrole die Einwirkung von Acrylsäure und ihren Derivaten auf Pyrrole eingehend untersucht. Mit gleicher Zielsetzung haben H. Fischer und H. Loewe[6]) bereits Acrylnitril mit zahlreichen substituierten Pyrrolen umgesetzt, nachdem von N. Roh u. H. Ufer[7]) sowie von W. Reppe u. H. Ufer[8]) gezeigt worden war, daß Acrylnitril an die Iminogruppe des Pyrrols und Indols, aber auch an die β-Stellung des Indols angelagert werden kann. Unter der katalytischen Wirkung von Natriumäthylat lagert sich Acrylnitril an die NH-Gruppe vieler Pyrrole an, jedoch bleibt die Reaktion in einigen Fällen aus. Auch die katalytische Abspaltung mit dem gleichen Katalysator gelang, während eine Addition an die Methingruppe oder die Umlagerung der N-Additionsprodukte zu C-Derivaten im Gegensatz zur Indolreihe nicht erzielt werden konnte.

---

[1]) Liebigs Ann. Chem. **443**, 113 (1925).
[2]) H. Fischer u. H. Wassenegger, Liebigs Ann. Chem. **461**, 287 (1928).
[3]) O. Diels u. K. Alder, Liebigs Ann. Chem. **470**, 73 (1929); **486**, 211 (1931); **490**, 267 (1931).
[4]) H. Fischer, P. Hartmann, H. J. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **494**, 262 (1932).
[5]) Vgl. H. Fischer u. H. Orth. Die Chemie des Pyrrols Bd. I, 270 (1934); S. F. Mac Donald, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 4176.
[6]) Diss. Heinz Loewe, München 1949.
[7]) I. G. DRP 641 597, Frdl. **23**, 153.
[8]) I. G. DRP 698 273, Frdl. **25**, 173.

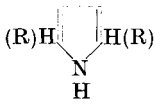
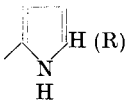
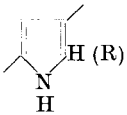
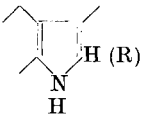
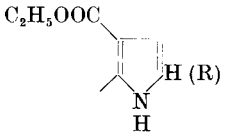
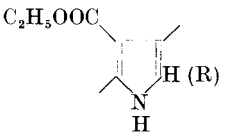
Acyrlester und Acrylnitril gehen leicht die Michael-Addition ein, sie lagern sich unter der Wirkung alkalischer Katalysatoren allgemein an aktive CH_2-Gruppen an, wobei das Nitril sich als reaktionsfähiger erweist[9]). Diese Reaktionsweise mit kationischem Katalysator weist volle Analogie zur Addition von Acrylderivaten an OH- und NH-Gruppen auf. Versuche, Acrylester an Pyrrole mit Alkoholat anzulagern, blieben daher erfolglos, in Übereinstimmung mit den anderweitigen Feststellungen ihrer verminderten Aktivität. Trotz der großen Reaktionsfähigkeit ist die Addition von Acrylnitril an aromatische Verbindungen unter C-Substitution sehr schwierig und nach O. Bayer[9]) erst in wenigen Fällen mit Phenolen unter der Wirkung von $ZnCl_2$ und $AlCl_3$ gelungen und ist auch bei Acrylsäure und Acrylestern nur in wenigen Fällen gelungen. So konnte Acrylsäure an Anthron[10]) und mit Hilfe von $AlCl_3$ an Benzol unter Bildung von Hydrozimtsäure angelagert werden[11]).

Eine Anlagerung von Acrylsäurederivaten an die Pyrrol-Methingruppe konnte danach mit anionischen Katalysatoren am ehesten erwartet werden. Die Friedel-Crafts-Reaktion der Anlagerung von Olefinen an Benzol gelingt bekanntlich sehr glatt; die Phenole, die in vielen Fällen den Pyrrolen in der Reaktionsfähigkeit entsprechen, reagieren noch leichter. Als Modellsubstanzen wählten wir Pyrrol und die besonders reaktionsfähigen Alkylderivate 2-Methylpyrrol und 2,4-Dimethylpyrrol und Borfluorid-ätherat als Katalysator. Mit Acrylnitril reagierten Pyrrol und 2-Methylpyrrol stark, jedoch unter völliger Verharzung, während 2,4-Dimethylpyrrol ein destillierbares, öliges Anlagerungsprodukt im Mol-Verhältnis 1:1 gab. Ein exakter Beweis wurde zwar nicht erbracht, doch dürfte es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um das 2,4-Dimethylpyrrol-5-propionsäurenitril handeln. Bei negativ substituierten Pyrrolen, die nach allen Erfahrungen weniger reaktionsfähig sind, konnte keine Einwirkung beobachtet werden. Überraschenderweise zeigten sich Acrylsäure und Acrylsäuremethyl- sowie -äthylester reaktionsfähiger als das Nitril. Mit Acrylamid konnte nur in einem Fall Anlagerung erzielt werden. Eine Anlagerung gelang bei allen bisher untersuchten Pyrrolderivaten mit freier α-Stellung, und zwar beim unsubstituierten Pyrrol, bei den Alkylpyrrolen und negativ substituierten Pyrrolen. Keine Reaktion trat jedoch mit Pyrrolen ein, die nur freie β-Stellungen aufweisen, bemerkenswerterweise auch nicht beim Alkylderivat 2,5-Dimethylpyrrol. Auch tetrasubstituierte Pyrrole, die am N-Atom keinen Substituenten tragen, reagieren nicht, im Gegensatz zur Arbeitsweise mit Acrylnitril und Natriumalkoholat.

[9]) Vgl. O. Bayer, Angew. Chem. **61**, 236 ff. (1949).
[10]) I. G. DRP 552269 (1927).
[11]) I. G. DRP 466 (1932).

Die folgende Tabelle gibt über die erzielten Umsetzungen Auskunft.

Tab. 1

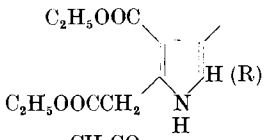
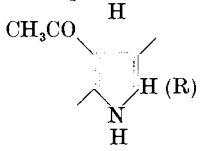
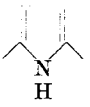
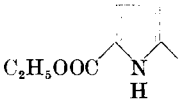
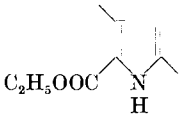
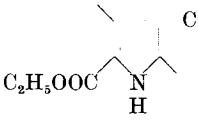
Ausgangspyrrole*	Vinylverbindung $H_2C{=}CH{-}$ —CN	—$COOCH_3$	—$COOC_2H_5$	—COOH
	0	1	2	
	0	4	5	3a
	9	7	8	6a
		10	11	
	0	13	14	12
	0	16	17	15

*) (R) bedeutet die Seitenkette (—CH_2—CH_2CN usw.) des Reaktionsproduktes. Um die Formeln übersichtlicher zu gestalten, sind Methylgruppen durch einen Strich, Äthylgruppen durch geknickten Strich wiedergegeben.

0 Keine Reaktion; die Ziffern sind die im Versuchsteil gebrauchten Nummern der erhaltenen Verbindungen.

Bei den reaktionsfähigen Alkylpyrrolen treten die Additionsreaktionen unter spontaner Erwärmung ein, das ist auch noch der Fall bei den Alkylpyrrolcarbonsäureestern. Beim 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol ist jedoch mehrstündiges Erhitzen zur Umsetzung mit den Acrylestern nötig, während mit der freien Acrylsäure auf dem Wasserbad deutliche Reaktion einsetzte. Auch bei der Umsetzung

Tab. 1, Fortsetzung

Ausgangspyrrole*	Vinylverbindung $H_2C{=}CH{-}$ —CN	—$COOCH_3$	—$COOC_2H_5$	—COOH
	0	23	24	22
	0	20	21	19
	0	0	0	
	0	0		
	0	0		
	0	0		

mit Carbaminsäurechlorid[12]) zeigten die Acetylpyrrole verminderte Reaktionsfähigkeit. Beim unsubstituierten Pyrrol, mit zwei freien α-Stellungen, tritt ohne weiteres zweifache Umsetzung ein, man gewinnt die Dipropionsäure-Derivate.

Die Reaktionen entsprechen damit vollkommen den Umsetzungen der Alkylpyrrole mit Maleinsäureanhydrid[3]), mit dem Unterschied, daß dieses keinen Katalysator benötigt und im Fall des Pyrrols als Sekundär-Reaktion großenteils Ringspaltung eintritt.

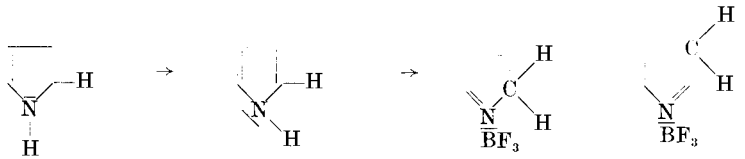
Die Alkylpyrrol-propionsäuren und ihre Derivate sind sehr autoxydabel und müssen daher mit großer Vorsicht und weitgehend

[12]) A. Treibs u. R. Derra, 5. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **589**, 174 (1954).

unter Luftabschluß gehandhabt werden, sie sind noch empfindlicher als die reinen Alkylpyrrole. Die Propionsäuregruppe zeigt als Substituent im Pyrrolkern daher den Charakter einer Alkylgruppe. Bei Vorhandensein einer negativen Gruppe, wie Carbäthoxy- oder Acetylrest, wird das Molekül stabilisiert.

Nach den allgemeinen Erfahrungen der Pyrrolchemie reagiert zwar die β-Stellung negativ substituierter Pyrrole wie etwa die des 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrols deutlich langsamer als etwa die α-Stellung des entsprechenden 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrols, im allgemeinen jedoch nicht prinzipiell andersartig. Das vollkommene Versagen der Additionsreaktionen der Acrylsäurederivate in β-Stellung ist daher auffällig. In gewissen Fällen sind zwar nur die wirksamsten Mittel imstande, bestimmte Pyrrole zur Substitution in β-Stellung zu bringen[13]), die in der Tabelle aufgeführten β-freien Pyrrole zählen jedoch sämtlich zu den reaktionsfähigen Vertretern dieses Typs.

Für den speziellen Fall der Addition der Acrylsäurederivate darf wohl keine besondere Aktivierung der α-Methingruppen angenommen werden. Diese ist als primäre Bindung des BF_3 am Pyrrol-NH zu deuten unter Bildung der Pyrrolenin-Form mit aktivem H.



Die Aktivierung kann auch die β-Stellung erfassen; es handelt sich wohl nur um graduelle Unterschiede. Die Anlagerung der Vinylverbindung erfolgt dann ähnlich wie eine Michael-Addition.

In dem Zusammenhang ist allerdings hinzuweisen auf die Friedel-Craftsche Reaktion, die mit Carbonsäurechlorid und $AlCl_3$ sowohl in α- wie in β-Stellung des Pyrrolkerns gelingt[14]). $AlCl_3$ läßt sich bei der Addition der Acrylsäurederivate zwar auch mit Erfolg verwenden, jedoch zeigt sich das gut lösliche Borfluorid-ätherat eindeutig überlegen.

Auch Acrylsäureamid läßt sich an Pyrrole anlagern, doch erweist es sich als weniger reaktionsfähig wie die Ester und die freie Carbon-

[13]) Demnächst werden mit W. Ott Beispiele veröffentlicht.
[14]) H. Fischer, F. Schubert, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **155**, 99 (1926).

säure. Allerdings sind erst wenige Versuche durchgeführt worden (siehe Nr. 18 des Versuchsteils).

Da auch Diketen, dessen Anlagerung an Pyrrole A. Treibs und K. H. Michl (vgl. 3. Mitt.) beschreiben, ein β-Lacton ist, haben wir zuerst β-Propiolacton in die Untersuchungen einbezogen, dessen große Reaktionsfähigkeit durch die Arbeiten von T. Gresham und Mitarbeitern[15]) aufgezeigt worden ist. Dargestellt wurde es durch Addition von gasförmigen Formaldehyd an Keten nach dem Verfahren von F. Kung[16]) und T. Steadtman[17]). Die so erhaltenen Präparate waren nicht völlig frei von Formaldehyd, der im kleinen Maßstab auch durch Vakuumdestillation schwer zu entfernen ist und sich durch die Bildung von Nebenprodukten bemerkbar machte. Mit Alkylpyrrolen wurden durch Erhitzen der Komponenten die entsprechenden α-Propionsäuren erhalten, die mit den durch Acrylsäure-Anlagerung erhaltenen im Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt übereinstimmten (Versuchsteil 3b und 6b). Mit negativ substituierten Pyrrolen wurden keine Umsetzungen erzielt, auch nicht mit BF_3 und $AlCl_3$ als Katalysatoren. Die Ausbeute war gering, da viel Verharzungsprodukte gebildet wurden, die der Isolierung große Schwierigkeiten bereiteten. Auf die Umsetzung des Pyrrols verzichteten wir, da uns gerade die Durchführung dieser Reaktion durch J. Harley-Mason bekannt wurde[18]), der Pyrrol-2-propionsäure in mäßiger Ausbeute erhielt.

Die Badische Anilin- u. Sodafabrik hat unsere Arbeiten durch Überlassung von Präparaten sehr gefördert, wofür wir ergebenst danken.

Beschreibung der Versuche

1. Pyrrol-2,5-dipropionsäuredimethylester

Zu 0,7 ccm Pyrrol und 2 ccm Acrylsäuremethylester werden 0,5 ccm Bortrifluorid-Ätherat bei Kühlung mit Wasser gegeben. Die Reaktion verläuft unter starker Wärmetönung. Das Reaktionsgemisch wird in Äther aufgenommen und die mit Wasser mehrmals gewaschene Ätherlösung eingeengt. Das zurückbleibende Produkt wird bei 170°/1 destilliert[19]). Es erstarrt beim Abkühlen zu

[15]) J. Amer. chem. Soc. **70**, 999 (1948), **71**, 661 (1949), **72**, 72 (1950), **73**, 2345, 3168 (1952).

[16]) A. P. 2356459.

[17]) A. P. 2424589.

[18]) J. Chem. Soc. [London] **1952**, 2433.

[19]) Die Destillation ist in allen Fällen nach dem von A. Treibs und H. Scherer, Liebigs Ann. Chem. **577**, 139 (1952) beschriebenen Mikroverfahren durchgeführt worden, das die Siedepunkte annähernd richtig ergibt.

fast farblosen Kristallen mit Schmp. 47°. Ausbeute 0,65 g, 27% d. Th. Die Substanz ist hygroskopisch und zersetzt sich unter Gelbfärbung.

$C_{12}H_{17}O_4N$ (239,26)	Ber.	C 60,23	H 7,16
	Gef.	» 60,49	» 7,21

2. Pyrrol-2,5-dipropionsäurediäthylester

Pyrrol und Acrylsäureäthylester werden, wie unter 1 beschrieben, umgesetzt. Fast farblose Kristalle mit Schmp. 58,5°, bei einer Ausbeute von 31%.

$C_{14}H_{21}O_4N$ (267,32)	Ber.	C 62,90	H 7,92
	Gef.	» 62,36	» 7,64

3a. 2-Methyl-pyrrol-5-propionsäure

0,9 g 2-Methyl-pyrrol werden mit 1 ccm Acrylsäure und 0,5 ccm Bortrifluorid-Ätherat versetzt. Die Reaktion setzt unter starker Selbsterwärmung ein. Das Reaktionsgemisch wird mit Äther angeteigt und mit 2n-Sodalösung so lange durchgeschüttelt, bis keine CO_2-Entwicklung mehr auftritt. Dabei scheiden sich harzige Nebenprodukte aus. Nach Filtrieren wird mit 10-proc. Salzsäure bis $p_H = 3$ angesäuert. Das dabei ausgefallene Produkt wird in Äther aufgenommen und nach Abdampfen des Äthers im Hochvakuum 2-mal destilliert. Die bei 130°/1 übergegangenen farblosen Kristalle zeigen Schmp. 111° (Literatur 112—113°). Das Produkt ist sehr zersetzlich, es färbt sich schon nach kurzer Zeit braun.

$C_8H_{11}O_2N$ (153,18)	Ber.	C 62,72	H 7,24
	Gef.	» 62,18	» 7,12

3b. 2 g 2-Methyl-pyrrol werden mit 1 ccm frisch hergestelltem Propiolacton 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das viel dunkle, harzige Anteile enthaltende Reaktionsgemisch wird in Äther aufgenommen und einige Male mit 2n-Sodalösung ausgeschüttelt. Die vereinigten Sodaauszüge werden mit Äther überschichtet und mit 10-proc. Salzsäure bis $p_H = 3$ angesäuert. Die wäßrige Lösung wird noch 2-mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Neben nicht definierten, öligen Anteilen lassen sich Kristalle isolieren. Schmp. 110°. Die Identität mit dem Vergleichspräparat 3a — Schmp. 111° — ist durch Mischschmp. bewiesen, der keine Depression zeigt.

4. 2-Methyl-pyrrol-5-propionsäuremethylester

Gleiche Teile 2-Methyl-pyrrol und Acrylsäuremethylester werden mit Bortrifluorid-Ätherat zur Reaktion gebracht. Nach Lösen in Methanol und Wiederausfällen mit Wasser dunkles Öl, welches bei 140°/1 farblos destilliert. Beim Stehen über Nacht im Eisschrank kristallisiert das Öl in farblosen Platten mit Schmp. 51° (Literatur 50—51°). Die Substanz ist sehr oxydationsempfindlich.

$C_9H_{13}O_2N$ (167,20)	Ber.	C 64,65	H 7,84
	Gef.	» 65,17	» 7,82

5. 2-Methyl-pyrrol-5-propionsäureäthylester

2-Methyl-pyrrol und Acrylsäureäthylester werden mit Bortrifluorid-Ätherat bei Zimmertemperatur zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wird, wie unter 1. beschrieben, aufgearbeitet. Nach Hochvakuumdestillation (75°/1) farblose, zerfließende Kristalle mit Schmp. 33° in 36-proc. Ausbeute.

6a. 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-propionsäure

1 g 2,4-Dimethyl-pyrrol wird mit 1,5 ccm Acrylsäure und 0,5 ccm Bortrifluorid-Ätherat, wie unter 3a beschrieben, zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Die Destillation im Hochvakuum (1 mm, 130°) ergibt ein zähes, fast farbloses Öl, welches sehr oxydationsempfindlich ist.

$C_9H_{13}O_2N$ (167,20)	Ber.	C 64,65	H 7,84
	Gef.	» 64,97	» 8,14

6b. 2,4-Dimethyl-pyrrol werden, wie unter 3b beschrieben, mit 1 ccm frisch destilliertem Propiolacton umgesetzt. Auch die Aufarbeitung erfolgt ganz analog. Bei der Destillation geht das Produkt bei 130—140°/2 über. Der Sdp. stimmt mit dem auf oben beschriebenem Weg dargestellten Produkt überein. Das Produkt ist sehr instabil, bei Gegenwart von Sauerstoff verfärbt es sich schnell.

7. 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-propionsäuremethylester

Gleiche Teile 2,4-Dimethyl-pyrrol und Acrylsäuremethylester werden mit einigen Tropfen Bortrifluorid-Ätherat zur Reaktion gebracht. Bei 130° destilliert das Produkt als farbloses, sehr unbeständiges Öl.

$C_{10}H_{15}O_2N$ (181,23)	Ber.	C 66,27	H 8,34
	Gef.	» 66,74	» 8,46

8. 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-propionsäureäthylester

2,4-Dimethyl-pyrrol und Acrylsäureäthylester werden nach Vorschrift 1 umgesetzt. Die farblosen, bündelförmig angeordneten Prismen zeigen Schmp. 54°. Ausbeute 55%.

$C_{21}H_{17}O_2N$ (195,25)	Ber.	C 67,66	H 8,90
	Gef.	» 67,13	» 8,59

9. 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-propionsäurenitril

1g 2,4-Dimethyl-pyrrol wird mit 1 ccm Acrylnitril gemischt und dazu 0,5 ccm Bortrifluorid-Ätherat gegeben. Die Reaktion tritt unter Erwärmung ein. Aufarbeitung erfolgt wie bei 1. Reinigung durch Hochvakuumdestillation (1 mm, 128°), wobei das Produkt als farbloses Öl übergeht.

$C_9H_{12}N_2$ (148,20)	Ber.	C 72,93	H 8,16
	Gef.	» 72,57	» 8,02

10. 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol-5-propionsäuremethylester

0,6 g 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol werden mit 1 ccm Acrylsäuremethylester und 0,1 ccm Bortrifluorid-Ätherat umgesetzt. Farbloses, sehr unbeständiges Öl vom Sdp. 145°/1,5.

$C_{12}H_{19}O_2N$ (209,28)	Ber.	C 68,86	H 9,15
	Gef.	» 68,16	» 8,68

11. 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol-5-propionsäureäthylester

2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol wird analog 1. mit Acrylsäureäthylester umgesetzt. Das Produkt destilliert bei 133°/1,5 als farbloses, sehr unbeständiges Öl.

$C_{13}H_{21}O_2N$ (223,31)	Ber.	C 69,92	H 9,48	N 6,27
	Gef.	» 69,32	» 9,08	» 6,55

12. 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäure

Zu 0,3 g 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol und 0,3 ccm Acrylsäure wird 0,1 ccm Bortrifluorid-Ätherat gegeben. Unter schwacher Wärmetönung geht das Ausgangsprodukt in Lösung. Gleich darauf erstarrt das ganze Reaktionsgemisch zu schwach gelblichen Kristallen. Die Reinigung erfolgt durch Lösung in 2n-Sodalösung und Wiederausfällung mit 10-proc. Salzsäure und Sublimation im Hochvakuum (150°/1). Schmp. 179°. Ausbeute 355 mg, 80% d. Th.

$C_{11}H_{15}O_4N$ (225,24) Ber. C 58,65 H 6,71
Gef. » 58,48 » 6,71

13. 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäuremethylester

1,5 g 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol und 2 ccm Acrylsäuremethylester werden mit 0,5 ccm Bortrifluorid-Ätherat versetzt. Reaktion tritt unter langsamer Selbsterwärmung ein. Nach 2-maliger Sublimation im Hochvakuum (110°/1) farblose, rechteckige Säulen mit Schmp. 114°. Ausbeute 1,8 g, 75% d. Th.

14. 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäureäthylester

Zu 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol und Acrylsäureäthylester wird Bortrifluorid gegeben. Nach 5 Minuten ist alles unter Selbsterwärmung in Lösung gegangen, und kurz darauf kristallisiert noch in der Hitze das Produkt aus. Es wird auf Ton getrocknet und im Hochvakuum sublimiert. Schmp. 106,5°.

$C_{12}H_{19}O_4N$ (253,29) Ber. C 61,64 » 7,56
Gef. » 61,08 » 7,24

15. 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäure

Zu 0,4 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol und 0,4 ccm Acrylsäure werden 0,1 ccm Bortrifluorid-Ätherat gegeben. Die Reaktion tritt unter starker Erwärmung ein. Nach einigen Stunden erstarrt alles. Das Produkt wird mit 2n-Sodalösung aufgenommen und filtriert. Filterrückstand 105 mg Ausgangsprodukt mit Schmp. 75°. Das Filtrat wird mit 10-proc. Salzsäure auf $p_H = 3$ angesäuert, wobei das Reaktionsprodukt ausfällt. Nach Trocknen auf Ton Schmp. 119°, der sich auch nach Destillation im Hochvakuum nicht ändert (Literatur 120°). Ausbeute 310 mg, 73% d. Th.

$C_{12}H_{17}O_4N$ (239,26) Ber. C 60,23 H 7,16
Gef. » 59,96 » 6,80

16. 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäuremethylester

2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol und Acrylsäuremethylester reagieren mit Bortrifluorid-Ätherat unter starker Selbsterwärmung. Die Reaktion wird durch Kühlung mit Wasser gemildert. Das nach Destillation im Hochvakuum (180°/1) fast farblose Öl kristallisiert nach langem Stehen, Schmp. 65°, Ausbeute 70%.

$C_{13}H_{19}O_4N$ (253,29) Ber. C 61,64 H 7,56
Gef. » 62,08 » 7,83

17. 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäureäthylester

2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol und Acrylsäureäthylester reagieren mit Bortrifluorid-Ätherat unter Selbsterwärmung. Das Produkt destilliert im Hochvakuum (105°/1). Kristalle mit Schmp. 78°, Mischschmp. mit Ausgangsmaterial (Schmp. 75°) 50°. Ausbeute 66%. Die Substanz ist zersetzlich, sie dunkelt beim Aufbewahren.

18. 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäureamid

1,6 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol und 0,8 g Acrylsäureamid werden in Benzol gelöst und nach Versetzen mit 0,5 ccm Bortrifluorid-Ätherat 10 Stunden

unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und dann über Nacht stehen gelassen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Nach 2-maliger Sublimation im Hochvakuum (150—160°/1) zeigt es Schmp. 159°. Ausbeute 2,05 g, 90% d. Th.

$C_{12}H_{18}O_3N_2$ (238,28) Ber. C 60,48 H 7,61
Gef. » 60,34 » 7,55

19. 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol-5-propionsäure

1,4 g 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol werden mit 1 ccm Acrylsäure gemischt und dazu 0,3 ccm Bortrifluorid-Ätherat gegeben. Bei Erwärmung auf 90° setzt Reaktion ein, was sich an einer Temperatursteigerung auf 110° bemerkbar macht. Es erstarrt alles in der Hitze; das Produkt wird in 2n-Sodalösung aufgenommen und dann durch Ansäuern mit 10-proc. Salzsäure wieder ausgefällt. Das Produkt ist nicht mehr unzersetzt sublimierbar; es wird aus Essigester unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Schmp. 178°. Ausbeute 1,55 g, 73% d. Th.

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209,24) Ber. C 63,14 H 7,23
Gef. » 63,14 » 7,12

20. 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol-5-propionsäuremethylester

Zu 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol und Acrylsäuremethylester wird Bortrifluorid-Ätherat gegeben. Es tritt hierbei keine Erwärmung auf. Eine nach zwei Tagen genommene Probe zeigt, daß keine Umsetzung eingetreten war. Nach 4-stündigem Rückflußerhitzen wird über Äther aufgearbeitet. Nach Destillation bei 125°/1 farblose Kristalle mit Schmp. 106°, Ausbeute 72%.

$C_{12}H_{17}O_3N$ (223,26) Ber. C 64,55 H 7,68
Gef. » 64,86 » 7,81

21. 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol-5-propionsäureäthylester

2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol und Acrylsäureäthylester werden, wie unter 20. beschrieben, umgesetzt. Schmp. 99°, Ausbeute 74%.

$C_{13}H_{19}O_3N$ (237,29) Ber. C 65,80 H 8,07
Gef. » 65,83 » 8,15

22. 3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-5-essigsäureäthylester-2-propionsäure

0,7 g 3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-5-essigsäureäthylester und 0,5 ccm Acrylsäure werden mit 0,2 ccm Bortrifluorid-Ätherat versetzt. Die Reaktion erfolgt unter starker Wärmetönung. Aufarbeitung wie unter 3a beschrieben. Nach Sublimation im Hochvakuum Schmp. 147°, Ausbeute 0,5 g, 61% d. Th.

$C_{15}H_{21}O_6N$ (311,33) Ber. C 57,86 H 6,80
Gef. » 58,10 » 6,62

23. 3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-5-essigsäureäthylester-2-propion-säuremethylester

3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-essigsäureäthylester reagiert mit Acrylsäuremethylester bei Zusatz von Bortrifluorid-Ätherat unter Selbsterwärmung. Das schwach gelbliche Öl kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Schmp. 66°.

$C_{16}H_{23}O_6N$ (325,35) Ber. C 59,06 H 7,13
Gef. » 58,97 » 7,04

24. 3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-5-essigsäureäthylester-2-propionsäureäthylester

3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-5-essigsäureäthylester werden mit Acrylsäureäthylester und Bortrifluorid-Ätherat umgesetzt. Das bei der Destillation im Hochvakuum (200°/1) erhaltene gelbliche Öl kristallisierte bei mehrwöchigem Stehen, Schmp. 42°.

$C_{17}H_{25}O_6N$ (339,38) Ber. C 60,16 H 7,42
Gef. » 59,99 » 7,12

Über die Umsetzung von Pyrrolen mit Carbaminsäurechlorid*) **)

Von *Alfred Treibs* und *Rolf Derra*

Carbaminsäurechlorid gibt bei der Umsetzung mit Alkoholen bekanntlich Urethane, mit Aminen substituierte Harnstoffe. Eine kernsynthetische Reaktion mit Benzol und Benzamid erfolgt unter der Wirkung von Aluminiumchlorid[1]).

Wie wir fanden, reagiert Carbaminsäurechlorid (Harnstoffchlorid) leicht mit Pyrrolen, die freie Methingruppen besitzen, unter Bildung der Amide von Pyrrolcarbonsäuren. Katalysatoren sind nicht erforderlich, Aluminiumchlorid, welches nach Hopff[2]) eine stabile Verbindung mit Harnstoffchlorid bildet, erwies sich als ungünstig. Beim säureempfindlichen Pyrrol und den Alkylpyrrolen traten zunächst Schwierigkeiten auf, die sich jedoch durch Anwendung genügender Verdünnung vermeiden ließen. Als Lösungsmittel sind trockner Äther und Chloroform geeignet. Das Carbaminsäurechlorid ist wenig haltbar und läßt sich nur schwer in stöchiometrisch exakter Menge anwenden und wurde daher stets im Überschuß zugegeben.

Die Reaktion erfolgt sowohl mit den besonders leicht substituierbaren Alkylpyrrolen wie auch mit den weniger reaktionsfähigen Pyrrolcarbonsäureestern. Im allgemeinen wird nur ein Carbaminsäure-Rest aufgenommen, beim besonders reaktionsfähigen 2,4-Dimethylpyrrol entstand jedoch das 3,5-Dicarbonsäurediamid, was sehr auffällig ist, da in das unsubstituierte Pyrrol nur eine Carbamidgruppe eintritt.

Im Pyrrol-α-carbonsäureamid sind also die freien Methingruppen relativ reaktionsträge. Die Ehrlichsche Reaktion tritt beim 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbamid beim Kochen ein, und zwar mit orangeroter Farbe.

Das 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol verhielt sich abweichend; es entstand ein tiefroter Farbstoff, der jedoch nicht kristallisiert erhalten werden konnte und ein Pyrromethen sein muß, während daneben noch nicht umgesetztes Ausgangsmaterial nachweisbar war. Ähnlich verhielt sich das 2,4-Dimethyl-5-acetylpyrrol, das nur zum geringen Teil reagierte und eine tiefblaue Färbung ergab. Über die Synthese neuartiger Pyrrolfarbstoffe aus Acetylpyrrolen wird demnächst berichtet. Acetylpyrrole sind allgemein Kernsubstitutionsreaktionen schwer zugänglich.

*) Substitutionsreaktionen der Pyrrole 5. Mitt.

) Vorgetragen auf der Chemiedozententagung Aachen 1. 5. 1953. 1. Angew. Chem. **65, 322 (1953).

[1]) L. Gattermann, G. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **244**, 30 (1888).

[2]) Angew. Chem. **61**, 183 (1949).

Die Konstitution der erhaltenen Pyrrolcarbamide ist völlig klar, da einige davon bereits bekannt waren und durch Mischschmelzpunkt bestätigt werden konnten. Auch das Auftreten eines Dicarbamids läßt an der C-Substitution keinen Zweifel. Die Substitution gelingt sowohl in α-Stellung wie auch in der weniger reaktionsfähigen β-Stellung. In der folgenden Tabelle sind die bisher erhaltenen Pyrrolcarbamide zusammengestellt.

Die Reaktion ist zur Charakterisierung von Pyrrolen geeignet, da die Amide der Pyrrolcarbonsäuren äußerst stabil sind. Carbaminsäurechlorid hat den Nachteil, nicht haltbar zu sein, Versuche mit dem stabileren Methylcarbaminsäurechlorid hatten jedoch keinen Erfolg.

Ausgangsmaterial	Reaktionsprodukt	Schmp. Gef.	Schmp. Lit.	Formel	N Ber.	N Gef.
Pyrrol	-2-carbamid	174°	176,5°[3])	$C_5H_6ON_2$ (110)	25,43	24,91
2,4-Dimethylpyrrol	-3,5-dicarbamid	227°	—	$C_8H_{11}O_2N_3$ (181,2)	23,19	22,80
2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol	-5-carbamid	191°	187°[4])	$C_{10}H_{14}O_3N_2$ (210,3)	13,34	13,35
2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol	-3-carbamid	265°	261°[4])			
2-Methyl-3-carbäthoxypyrrol	-5-carbamid	224,5°	—	$C_9H_{12}O_3N_2$ (196,2)	14,29	14,37
2-Methyl-5-carbäthoxypyrrol	-3-carbamid	206°	—	$C_9H_{12}O_3N_2$ (196,2)	14,29 C 55,02 H 6,13	14,28 55,29 6,16
3-Methyl-1,2-diphenylpyrrol	-5-carbamid	194 bis 195°	—	$C_{18}H_{16}ON_2$ (276,3)	N 10,15	10,15

Beschreibung der Versuche

Zu einer Lösung von etwa 1,5 g Carbaminsäurechlorid in 15 ccm abs. Äther läßt man die Lösung von 1 g Pyrrol in 20 ccm abs. Äther tropfen. Es ist wichtig, das Carbaminsäurechlorid vorzulegen, da andernfalls stärkere Verharzungen auftreten. Nach viertelstündigem Erwärmen wird der Äther abdestilliert, der Rückstand zur Zersetzung des überschüssigen Carbaminsäurechlorids mit Wasser versetzt. Das entstandene Pyrrol-carbamid wird im Extraktionsapparat der wäßrigen Lösung mit Äther entzogen. Der Schmp. war nach 2-maligem Umkristallisieren aus Äther 172°, nach Sublimieren und im HV 174°, während in der Literatur 176—177° angegeben ist. Ausbeute 1,1 g.

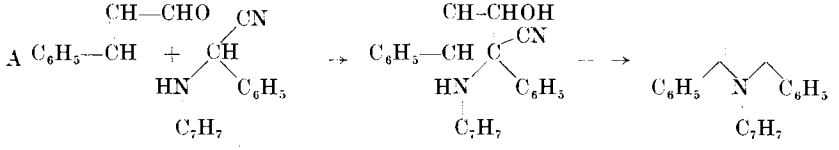
Alle anderen Umsetzungen wurden in der gleichen Weise durchgeführt. Die Reaktionsprodukte sind jedoch in allen Fällen in Wasser schwer löslich, fielen bei der Zersetzung der Reaktionslösung aus und wurden aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeuten waren in allen Fällen sehr gut, 60—90% d. Th.

[3]) Schwanert, Liebigs Ann. Chem. **116**, 269 (1880).
[4]) A. Treibs u. K. H. Michl, unveröffentlicht.

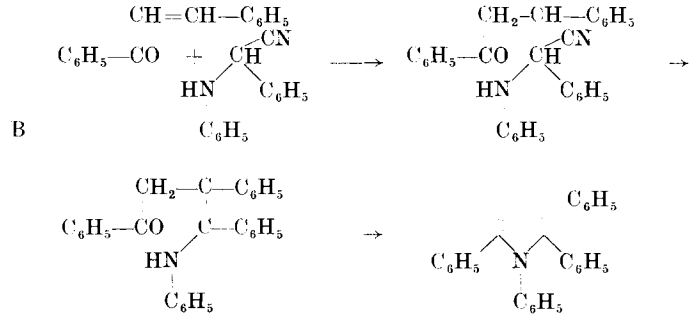
Über die v. Miller-Plöchlsche Pyrrol-Synthese*)

Von *Alfred Treibs* und *Rolf Derra*

Durch Umsetzung von p-Toluidino-phenylacetonitril mit Zimtaldehyd unter dem Einfluß von Kaliumhydroxyd erhielten W. v. Miller und I. Plöchl[1]) ein Pyrrol und als Nebenprodukt eine Additionsverbindung beider Komponenten. Sie geben der Reaktion folgende Deutung, A:

A 

R. W. L. Clark und A. Lapworth[2]) gewannen bei Untersuchungen über die Benzoinbildung durch Reaktion von Anilinophenylacetonitril und Benzal-acetophenon ebenfalls ein Pyrrol, das sie als 1,2,3,5-Tetraphenylpyrrol erkannten. Sie nahmen die Bildung eines 1,4-Diketonderivates als Zwischenstufe an, B:

B 

Für den Fall des Carvons gelang es ihnen, eine derartige Addition des Anilino-acetonitrils an die C-C-Doppelbindung nachzuweisen. Weitere Klärung des Reaktionsverlaufes verdanken wir S. Bodforß[3]). Er gewann aus Zimtaldehyd und Anilino-phenylacetonitril ein Reaktionsprodukt, für das er die Konstitution als Pyrrolidin-

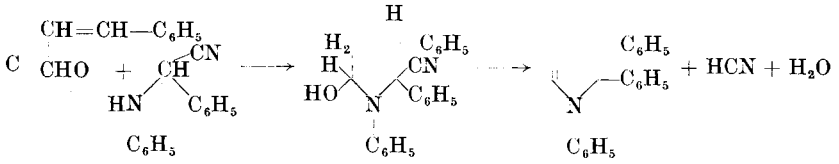
*) Z. Teil vorgetragen auf der Chemie-Dozententagung Freiburg 7. 10. 1952, vgl. Angew. Chemie **64**, 615 (1952).

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 2718 (1898).

[2]) J. chem. Soc. [London] **91**, 694 (1907).

[3]) Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 1111 (1931).

derivat beweisen konnte, da weder Reaktionen von Doppelbindung noch Carbonylgruppe erfüllt sind und in der Hitze Pyrrolbildung erfolgt, C:



Es handelt sich um 1,2,3-Triphenylpyrrol, und demnach mußte auch die Verbindung von v. Miller und Plöchl das 1-p-Tolyl-2,3-diphenylpyrrol sein, welches bereits bekannt war[4]), was die Autoren offenbar übersehen hatten.

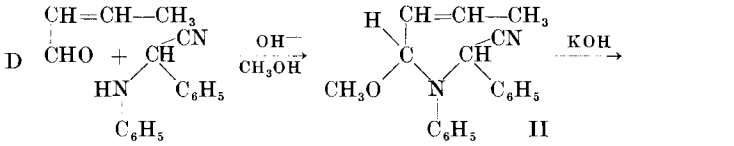
Die v. Miller-Plöchlsche Pyrrolsynthese hatte bisher wenig Beachtung gefunden, H. Fischer und H. Orth[5]) zitieren sie überhaupt nicht. Uns schien sie jedoch ausbaufähig zu sein, da α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen wie auch Aminonitrile in großer Zahl bekannt sind, und unsere Versuche hatten eine weitere Klärung des Reaktionsmechanismus und Ausweitung der Synthese zum Ziel. Vor allem sollte versucht werden, auch aliphatisch substituierte Pyrrole auf diesem Weg zu gewinnen.

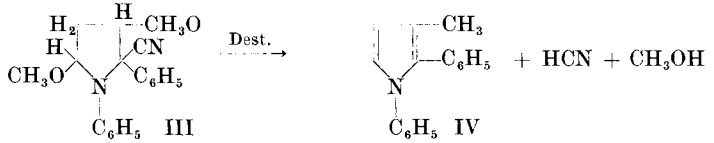
Zunächst wurde Crotonaldehyd in die Reaktion einbezogen. Durch Umsetzung mit α-Anilinophenylacetonitril in Äthanol mit Lauge in der Kälte entstand ein dunkles Harz, aus dem schließlich durch vielfaches Umlösen eine kristallisierte Verbindung I vom Schmp. 146° erhalten wurde. Führte man die Reaktion ohne Kühlung durch, so entstand I in besserer Ausbeute und war leicht rein zu gewinnen. In Methanol konnte in der Kälte keine definierte Verbindung gefaßt werden. Ließ man die Reaktion jedoch ohne Kühlung ablaufen, so stellte sich eine Temperatur von 45—50° ein und nach einigen Stunden kristallisierte eine Verbindung II vom Schmp. 84° aus, die beim Kochen mit Kaliumhydroxyd und Methanol in eine kristallisierte Substanz III vom Schmp. 129° überging. Die drei verschiedenen Verbindungen erfüllten die Ehrlichsche Reaktion und konnten somit das theoretisch erwartete Pyrrolidinderivat sein. Zunächst ließ sich zeigen, daß die als Lösungsmittel verwendeten Alkohole mitreagieren, die Substanzen enthalten OC_2H_5-, bzw. OCH_3-Gruppen. Verbindung II und III sind isomer, und da letztere aus II entsteht, muß man für II eine Kettenstruktur annehmen, was durch das Verhalten bestätigt wird.

[4]) J. Baumann, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1492 (1887); C. Paal, N. P. Braikoff, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 3090 (1889).

[5]) Die Chemie des Pyrrols (1934).

Reaktion mit Permanganat und Titration mit Brom sind beweisend für die Konstitution von II. Dies ist der einzige Fall, in dem es uns gelang, ein offenkettiges Zwischenprodukt der Reaktion zu fassen. Die Verbindungen I und III sind dann Äthoxy- bzw. Methoxy-cyanpyrrolidine. Die Schwierigkeiten, I bei Reaktion in der Kälte zu fassen, deuten darauf hin, daß zunächst auch die II entsprechende Äthoxyverbindung entsteht. Die Pyrrolbildung zu IV erfolgt sehr glatt durch Erhitzen und Destillation nach dem Vorgang von Clark und Lapworth. Die v. Miller-Plöchlsche Synthese nimmt danach folgenden Verlauf, D:





I C_2H_5O statt CH_3O

Da Bodforß bei seinen Oxycyanpyrrolidinen (er hatte auch N-α-Naphthylamino-phenylacetonitril mit Zimtaldehyd umgesetzt) analytische Schwierigkeiten hatte, die er auf partielle Abspaltung von Blausäure zurückführte, haben wir die Reaktion von Zimtaldehyd mit Anilinophenylacetonitril in Äthanol und Methanol erneut untersucht. In Äthanol entstand eine Verbindung vom Schmp. 177,5°, die kein Äthoxyl enthielt, also die von Bodforß angegebene Konstitution als Triphenyl-oxycyanpyrrolidin besitzt. In Methanol wurde jedoch ein Produkt vom Schmp. 159° erhalten, dessen Methoxygehalt nur $^1/_3$ des erwarteten Wertes zeigte. Es handelt sich danach um ein Gemisch von Oxy- und Methoxyderivat. Ebenso verlief die Reaktion mit m-Nitrobenzalaceton. Bei p-Nitrozimtaldehyd entstand nur die Methoxyverbindung. Die Beteiligung von Äthanol und Methanol an der Umsetzung wurde nicht in allen Fällen durch Alkoxylbestimmung bestätigt, sie wurden auch noch beim Acrolein festgestellt. Daß die Zwischenprodukte die Ehrlichsche Farbreaktion, Rotfärbung mit p-Dimethylaminobenzaldehyd in Alkohol in Gegenwart von Salzsäure, zeigen, ist durch Weiterreagieren nach D unter der Wirkung der Salzsäure zu erklären.

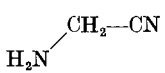
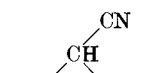
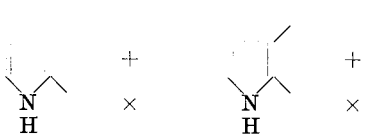
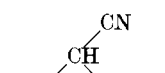
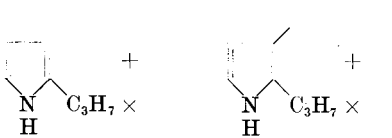
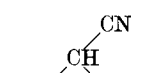
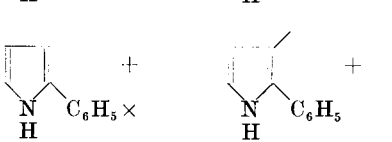
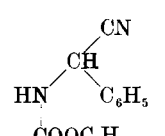
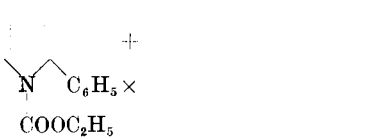
In indifferenten Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran und Benzol, konnte Crotonaldehyd nicht mit Anilinophenylacetonitril in Reaktion gebracht werden, es entstanden nur Harze, die keine Ehrlichsche Reaktion zeigten und demnach keine Pyrrolvorstufe enthielten. In tert.-Butanol als Lösungsmittel wurde zwar ein teilweise kristallisiertes Reaktionsprodukt mit Pyrrol-Reaktion erhalten, das sich jedoch nicht rein gewinnen ließ. Das Ausbleiben der Reaktion in Abwesenheit von Alkoholen ist ein Argument für den Mechanis-

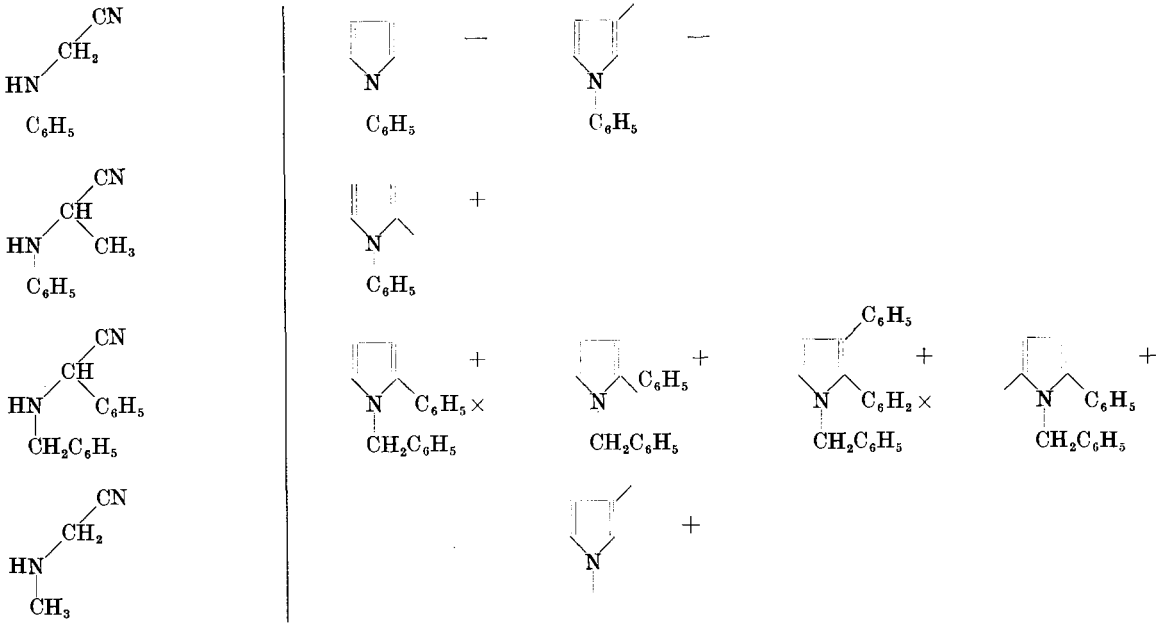
Tab. 1

Carbonyl-Verb.	Pyrrolidine	Pyrrole
Crotonaldehyd	I 3-Methyl-1,2-diphenyl-2-cyan-5-äthoxy-pyrrolidin III 3-Methyl-1,2-Diphenyl-2-cyan-5-methoxy—	IV 3-Methyl-1,2-diphenyl-pyrrol
	XIX 3-Methyl-1-p-tolyl-2-phenyl-2-cyan-5-methoxy— [1]	XX 3-Methyl-1-p-tolyl-2-phenyl—
	XXI 3-Methyl-1-α-naphthyl-2-phenyl-2-cyan-5-methoxy—	XXII 3-Methyl-1-α-naphthyl-2-phenyl—
Acrolein	V 1,2-Diphenyl-2-cyan-5-äthoxy— VI 1,2-Diphenyl-2-cyan-5-methoxy—	VII 1,2-Diphenyl—
Methylvinylketon	VIII 2-Methyl-1,5-diphenyl-5-cyan-2-oxy—	IX 2-Methyl-1,5-diphenyl—
o-Nitrozimtaldehyd	X 1,2-Diphenyl-3-o-nitrophenyl-2-cyan-5-methoxy—	XI 1,2-Diphenyl-3-o-nitrophenyl—
p-Nitrozimtaldehyd	XII 1,2-Diphenyl-3-p-nitrophenyl-2-cyan-5-methoxy—	XIII 1,2-Diphenyl-3-p-nitrophenyl—
α-Phenylzimtaldehyd	—	XIV 1,2,3,4-Tetraphenyl— [3]
m-Nitrobenzalaceton	XV 2-Methyl-1,5-diphenyl-4-m-nitrophenyl-5-cyan-2-oxy— [2]	XVI 2-Methyl-1,5-diphenyl-4-m-nitrophenyl— [4]
Dibenzalaceton	XVII 1,2,3-Triphenyl-5-styryl-2-cyan-5-oxy—	XVIII 1,2,3-Triphenyl-5-styryl—

[1]) Im UV sehr starke weiße Fluorescenz
[2]) Im UV sehr starke gelbe Fluorescenz
[3]) Im UV starke weiße Fluorescenz
[4]) Im UV starke gelborange Fluorescenz

Tab. 2

Ausgangsmaterial	$CH=CH_2$ / CHO	$CH=CH-CH_3$ / CHO	$CH=CH-C_6H_5$ / CHO	$CH=CH_2$ / CH_3-CO
				
				
				
				
				



\+ Ehrlich-Reaktion positiv

— Ehrlich-Reaktion negativ

× Eingehende Isolierungsversuche, durch Destillation, Destillation mit überhitztem Wasserdampf, Pikrat-Bildung, Reaktion mit Quecksilberchlorid, Kupplung mit Phenyldiazoniumchlorid;

Reaktion mit Phenylisocyanat (A. Treibs, W. Ott, Liebigs Ann. Chem. **577**, 119 (1952),

Reaktion mit Benzoylchlorid (A. Treibs, K.-H. Michl, Liebigs Ann. Chem. **577**, 115 (1952),

Reaktion mit Carbaminsäurechlorid (A. Treibs, R. Derra, vgl. vorstehende Arbeit).

mus D, das Auftreten der Oxypyrrolidine könnte auch durch sekundäre Hydrolyse bei der Aufarbeitung erklärt werden.

Auffällig ist noch die Tatsache, daß Acrolein und Crotonaldehyd, die bekanntlich sehr alkaliempfindlich sind, bei gelinder Wärme viel glatter reagieren als in der Kälte bei vorsichtigster Dosierung der Alkalimenge.

Eine Abspaltung von HCN aus den Pyrrolidinderivaten mit siedendem Alkohol oder auch alkoholischem Kaliumhydroxyd haben wir nicht feststellen können. Bei der thermischen Spaltung werden HCN und Methanol oder H_2O gleichzeitig eliminiert. Die Analysenschwierigkeiten der früheren Autoren sind daher wohl auf die Beteiligung von Alkohol und das Vorliegen von Substanzengemischen zurückzuführen.

Die Carbonylkomponente läßt sich weitgehend variieren. Sowohl aliphatische, wie auch aromatische Aldehyde und Ketone mit α-β-ständiger Doppelbindung können für die Reaktion verwendet werden. Wir verwandten zur systematischen Prüfung der Reaktionsmöglichkeiten dabei meist α-Anilinophenylacetonitril (mit Ausnahme von XIX, XX, XXI und XXII), doch besteht nach unseren Ergebnissen und denen der anderen Bearbeiter kein Zweifel, daß die aromatischen Reste des Nitrils variiert werden können.

Benzyliden-desoxybenzoin, das zum 1,2,3,4,5-Pentaphenylpyrrol hätte führen sollen, konnte nicht in Reaktion gebracht werden. In Tab. 1 sind die isolierten Pyrrolidine und Pyrrole zusammengestellt.

Da besonders zahlreiche α-Aminonitrilkomponenten zur Verfügung stehen, haben wir uns bemüht, durch systematische Versuche den Geltungsbereich der Synthese auch nach dieser Richtung zu erweitern. Unsere Erfahrungen über die Darstellung substituierter Aminonitrile sind im Versuchsteil kurz beschrieben.

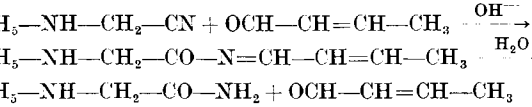
Im Fall von Aminonitrilen mit unsubstituierter Aminogruppe, wie auch Aminoacetonitrilen deren α-Stellung keinen aromatischen Rest trägt, konnte zwar eine Pyrrolbildung mit Hilfe der Ehrlichschen Reaktion meist nachgewiesen werden, jedoch dominieren die Nebenreaktionen so weit, daß es uns in keinem Fall gelang, eines der erwarteten Pyrrole in reiner Form oder auch als Derivat zu isolieren. Die folgende Tab. 2 faßt die Ergebnisse zusammen.

Eine glatte Reaktion im gewünschten Sinne tritt also nur ein, wenn sowohl α-Methylengruppen wie auch Aminogruppen der Nitrile aromatische Reste tragen. Offenbar besitzt nur in diesem Fall die Gruppierung $-\overset{H}{N}-\overset{H}{C}-$ die richtig abgestufte Protonenbeweglichkeit an N- und C-Atom.

Aus den Arbeiten von v. Miller und Plöchl[6]) geht hervor, daß auch die Nitrilgruppe reaktionsfähig ist. Sie hatten bei der Umsetzung von α-Anilinophenylacetonitril mit aliphatischen Aldehyden unter der Wirkung von Alkali und analog aus Anilin mit Aldehyd und Cyankali nur das α-Anilinophenylacetamid erhalten, mit aromatischen Aldehyden jedoch Benzylidenverbindungen der Amide.

Dies scheinen außer dem Milchsäurebenzalamid von E. Fischer[7]) die einzigen bisher in der Literatur beschriebenen Vertreter dieser Verbindungsklasse zu sein.

Bei der Umsetzung von α-Anilinoacetonitril mit Crotonaldehyd und Acrolein dominiert die Reaktion der Nitrilgruppe. In guter Ausbeute entstand das α-Anilinoessigsäureamid, das aus Chloracetamid und Anilin bereits dargestellt war[8]). Versuche, das Nitril ohne Aldehyd-Zusatz mit alkoholischer Kalilauge zum Amid zu verseifen, führten nur zur Abspaltung von Anilin. Danach handelt es sich bei dieser eigenartigen Nitrilverseifung um eine Aldehydkatalyse der wohl folgender Reaktionsmechanismus zugrunde liegen dürfte.



Für diese Arbeit standen uns Chemikalien und Mittel der Farbwerke Hoechst A. G. zur Verfügung, wofür wir ergebenst danken. R. D. ist der Studienstiftung des Deutschen Volkes zu besonderem Dank verpflichtet für die Gewährung eines Stipendiums.

Beschreibung der Versuche

3-Methyl-1,2-diphenylpyrrol (IV)

N-[1-Methoxybuten(2)-yl]-α-anilino-α-phenylacetonitril (II)

20 g α-Anilinophenylacetonitril und 7,5 g frisch dest. Crotonaldehyd wurden in 100 ccm Methanol mit methyl-alkoholischem KOH tropfenweise versetzt bis zum p_H 8, wobei die Reaktionstemperatur auf etwa 45—50° stieg. Aus der braunroten Lösung wurden in kurzer Zeit farblose Kristalle abgeschieden, nach Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 84°.

$C_{19}H_{20}ON_2$ (292,4)	Ber.	C 78,05	H 6,90	N 9,58	OCH_3 10,60
	Gef.	» 78,23	» 6,91	» 9,02	» 10,70

1,00 g Substanz verbrauchten in Chloroform 0,553 g Brom, für 1 Doppelbindung ber. 0,546 g.

Die Ehrlichsche Reaktion ist nach längerem Kochen intensiv violett-rot.

[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 2699 (1898).
[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 213 (1896).
[8]) P. J. Meyer, Ber. dtsch. chem. Ges. **8**, 1157 (1875).

1,2-Diphenyl-3-methyl-2-cyano-5-methoxypyrrolidin (III)

5 g des Nitrils wurden in 50 ccm Methanol mit 3 ccm methanolischer n-KOH 2 Stunden gekocht. Nach dem Erkalten kristallisierte die Substanz aus; aus Methanol umkristallisiert farblose, derbe Kristalle vom Schmp. 129°, Ausbeute 4,8 g. Die Ehrlichsche Reaktion ist in der Hitze positiv.

$C_{19}H_{20}ON$ (292,4)	Ber.	C 78,05	H 6,90	N 9,58	OCH_3 10,60
	Gef.	» 78,06	» 7,20	» 9,73	» 10,32

1,2-Diphenyl-3-methyl-2-cyan-5-äthoxypyrrolidin (I)

20 g α-Anilinophenylacetonitril und 7,5 g Crotonaldehyd wurden in 100 ccm Äthanol mit alkoholischer KOH bis zum p_H 8 versetzt, ohne zu kühlen. Dabei stieg die Temperatur bis auf 64°, aus der rötlich-gelben Lösung kristallisierte nach 4 Tagen das Reaktionsprodukt, aus Alkohol umkristallisiert farblose Prismen vom Schmp. 146°, Ausbeute 12,7 g = 44%.

$C_{20}H_{22}ON_2$ (306,4)	Ber.	C 78,39	H 7,24	N 9,14	OC_2H_5 14,69
	Gef.	» 78,31	» 6,92	» 9,41, 9,22	» 14,84

Methoxy- und Äthoxy-Pyrrolidine reagierten mit Brom unter HBr-Entwicklung, es trat also Substitution ein.

Zur Darstellung von 1,2-Diphenyl-3-methylpyrrol (IV) wurden 35 g 1,2-Diphenyl-3-methyl-2-cyan-5-methoxypyrrolidin im Destillierkolben bis zum Nachlassen der Gasentwicklung erhitzt, die klare Schmelze i. V. destilliert. Das zunächst hellgelb gefärbte Öl verfärbte sich an der Luft nach Rot und begann erst nach mehrwöchigem Stehen zu kristallisieren. Das auf Ton abgepreßte Pyrrol war nur noch schwach gefärbt und wurde durch Sublimation im Hochvakuum in farblosen Prismen erhalten. Sdp. 194°/14, Schmp. 37—38°, Ausbeute 27,5 g, 98,3% d. Th. Die Ehrlichsche Reaktion ist in der Kälte tief violett-rot.

$C_{17}H_{15}N$ (233,3)	Ber.	C 87,52	H 6,48	N 6,00
	Gef.	» 86,38	» 6,36	» 6,05

1,2-Diphenylpyrrol (VII)

1,2-Diphenyl-2-cyan-5-methoxypyrrolidin (V)

20 g α-Anilinophenylacetonitril (0,09 Mol) und 5,4 g frisch dest. Acrolein (0,1 Mol) wurden in 75 ccm Methanol unter Eiskühlung mit n-KOH in Methanol bis zu p_H 8 versetzt. In einigen Fällen kristallisierte das Reaktionsprodukt nach 24-stündigem Stehen, während bei anderen Versuchen ein braunes Harz abgeschieden wurde, das erst nach Aufnehmen in Äther unter Zusatz von etwas Eisessig kristallisierte. Das Pyrrolidin wurde aus Äther in farblosen verfilzten Nadeln vom Schmp. 157° erhalten in einer Ausbeute von 6,8 g = 27%. Die Ehrlichsche Reaktion ist in der Hitze tief violett.

$C_{18}H_{18}ON_2$ (278,3)	Ber.	C 77,67	H 6,52	N 10,06
	Gef.	» 76,61	» 6,22	» 9,59

1,2-Diphenyl-2-cyan-5-äthoxy-pyrrolidin (VI)

Die Reaktion wurde genau so in Äthanol durchgeführt. Das Pyrrolidin kristallisierte aus Äther in verfilzten Nadeln vom Schmp. 170—171°, Ausbeute 4,1 g, 14% d. Th.

$C_{19}H_{20}ON_2$ (292,2)	Ber.	C 78,20	H 6,84	N 9,60	OC_2H_5 15,42
	Gef.	» 77,42	» 6,45	» 10,01	» 15,83

Zur Darstellung von VII wurde das Pyrrolidin auf 180° erhitzt und anschließend i. V. destilliert. Das Pyrrol ging dabei als schwach gelbliches Öl über, das sofort erstarrt. Aus Methanol umkristallisiert Schmp. 92° Sdp. 185°/18, Ausbeute 6,8 g, 94% d. Th. Die Ehrlichsche Reaktion ist in der Kälte tief violett.

$C_{16}H_{13}N$ (219,3)	Ber. N 6,39	Gef. N 6,20

2-Methyl-1,5-diphenylpyrrol (IX)

2-Methyl-1,5-diphenyl-5-cyan-2-oxypyrrolidin (VIII)

10,4 g α-Anilinophenylacetonitril und 4,5 g Methylvinylketon wurden in 50 ccm Methanol wie beim Crotonaldehyd beschrieben umgesetzt. Nach kurzem Stehen erschienen aus der gelb gefärbten Lösung farblose Kristalle. Umkristallisiert wurde aus 80-proc. Methanol, Schmp. 131,5° u. Zers., Ausbeute 3,4g, 24,5% d. Th.

$C_{18}H_{18}ON_2$ (278,3)	Ber. C 77,67	H 6,52	N 10,06	OCH_3 0,0
	Gef. » 77,51	» 6,55	» 10,34	» 0,0

Das Pyrrolidin wurde durch Erhitzen zersetzt und i. V. destilliert. Das Pyrrol (IX) erstarrte sofort und wurde durch Hochvakuumsublimation mit einem Schmp. 84° erhalten in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur[9]).

1,2-Diphenyl-3-p-nitrophenylpyrrol (XIII)

1,2-Diphenyl-3-p-nitrophenyl-2-cyan-5-methoxypyrrolidin (XII)

7,0 g p-Nitrozimtaldehyd und 8,0 g α-Anilinophenylacetonitril wurden in 100 ccm Methanol wie üblich bei p_H 8 kondensiert. Das gelbe Pyrrolidin kristallisierte nach längerem Stehen, nach Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 164°, Ausbeute 12 g, 80% d. Th.

$C_{24}H_{21}O_3N_3$ (399,4)	Ber. C 72,16	H 5,30	N 10,52	OCH_3 7,77
	Gef. » 72,50	» 5,22	» 9,83	» 7,41

Durch thermische Spaltung und Destillation wurden aus 3 g des Pyrrolidins nach Umkristallisation aus Methanol oder Eisessig 1,5 g des hellgelben Pyrrols (XIII) gewonnen. Schmp. 186°, Sdp. 304°/16.

$C_{22}H_{16}O_2H_2$ (340,3) Ber. N 8,24 Gef. N 8,49.

1,2-Diphenyl-3-o-nitrophenylpyrrol (XI)

Die Reaktion wurde in gleicher Weise durchgeführt wie beim p-Nitrophenylderivat.

1,2-Diphenyl-3-o-nitrophenyl-2-cyano-5-methoxypyrrolidin (X)

Aus Methanol Schmp. 183°, Ausbeute 16,8%.

$C_{24}H_{21}O_3N_3$ (399,4)	Ber. C 72,16	H 5,30	N 10,52
	Gef. » 72,19	» 5,54	» 10,52

XI bildet nach Sublimation im Hochvakuum schuppige rot-braune Kristalle vom Schmp. 48°, Ausbeute 65%.

$C_{22}H_{16}O_2N_2$ (340,3) Ber. N 8,24 Gef. 8,58.

2-Methyl-1,5-diphenyl-4-m-nitrophenylpyrrol (XVI)

2-Methyl-1,5-diphenyl-4-m-nitrophenyl-5-cyan-2-oxypyrrolidin (XV)

2,1 g α-Anilinophenylacetonitril wurden mit 2 g m-Nitrobenzalaceton in 50 ccm Methanol bei p_H 8 kondensiert, wobei die Temperatur auf 50° stieg. Nach kurzem Stehen gelbe Kristalle, die aus Methanol umgefällt, Schmp. 144° u. Zers. zeigten, Ausbeute 1,9 g = 45%.

$C_{25}H_{23}O_3H_2$ (413,4)	Ber. N 10,15	OCH_3 7,52	
$C_{24}H_{21}O_3N_3$ (399,4)	Ber. » 10,52	»	0,0
	Gef. » 10,78	»	2,27

[9]) L. Lederer u. C. Paal, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2596 (1885); W. Borsche u. A. Fels, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 1928 (1907).

Durch Zersetzung bei 165—170° und anschließender Hochvakuumsublimation wurde das gelbe gut kristallisierte Pyrrol (XVI) mit dem Schmp. 157,5° in einer Ausbeute von 90% erhalten.

$C_{23}H_{18}O_2N_2$ (354,4) Ber. C 77,95 H 5,08 N 7,92
Gef. » 78,13 » 5,07 » 8,27

1,2,3,4-Tetraphenylpyrrol (XIV)

2,1 g α-Phenylzimtaldehyd und 2,1 g α-Anilinophenylacetonitril wurden in 20 ccm Methanol kondensiert. Eine Kristallisation wurde nicht erzielt. Das mit Wasser gefällte braune ölige Kondensationsprodukt wurde daher im Ölbad bis zur Zersetzung erhitzt, beim Kristallisieren aus Methanol schieden sich weiße Kristalle ab, nach nochmaligem Umkristallisieren Schmp. 175°. Die Ehrlichsche Reaktion tritt erst in der Hitze auf, wobei die tiefblaue Farbe entsteht, die nach dem Erkalten in meergrün übergeht. Ausbeute 2,3 g, 62% d. Th.

$C_{28}H_{21}N$ (371,4) Ber. C 90,60 H 5,66 N 3,77
Gef. » 90,50 » 5,56 » 4,12

1,2,3-Triphenyl-5-styrylpyrrol (XVIII)

1,2,3-Triphenyl-5-styryl-2-cyan-5-oxypyrrolidin (XVII)

Bei der Kondensation von Dibenzalaceton mit Anilinophenylacetonitril fiel nach kurzer Zeit das kristallisierte Pyrrolidin aus, aus Methanol-Äther umkristallisiert, farblose Kristalle vom Schmp. 200°. Ausbeute fast quantitativ. Die Ehrlichsche Reaktion ist in der Hitze schwach violett-rot.

$C_{31}H_{26}ON_2$ (442,3) Ber. C 84,20 H 5,92 N 6,33 OCH_3 0,0
Gef. » 84,53 » 5,88 » 6,74 » 0,0

Das Pyrrolidin wurde bei 205° zersetzt, die entstandene glasige Masse aus Methanol kristallisiert. Nach Umkristallisieren gelbe Kristalle vom Schmp. 184°, Ausbeute 74%. Die Ehrlichsche Reaktion ist in der Hitze violett-rot.

Mit noch besserer Ausbeute, zu 86% d. Th. wurde das Pyrrol durch Kochen mit HCl-gesättigtem Methanol unter Rückfluß erhalten.

$C_{30}H_{23}N$ (397,4) Ber. N 3,53 Gef. N 3,90.

3-Methyl-2-phenyl-1-p-toluylpyrrol (XX)

3-Methyl-2-phenyl-1-p-toluyl-2-cyan-5-methoxypyrrolidin (XIX)

p-Toluidinophenylacetonitril wurde ebenso wie das Anilinoderivat mit Crotonaldehyd kondensiert. Aus Methanol Schmp. 188°, Ausbeute 87%.

$C_{20}H_{22}ON_2$ (306,4) Ber. N 9,14 Gef. N 9,02

Bei der Zersetzungsdestillation wurde das Pyrrol zunächst als bräunliches Harz erhalten, farblose Kristalle aus Eisessig Schmp. 175°, Ausbeute 93%.

$C_{18}H_{17}N$ (247,3) Ber. N 5,66 Gef. N 5,07

3-Methyl-2-phenyl-1-α-naphthylpyrrol (XXII)

3-Methyl-2-phenyl-1-α-naphthyl-2-cyan-5-methoxypyrrolidin (XXI)

12,9 g α-Naphthylaminophenylacetonitril wurden mit 3,8 g Crotonaldehyd in 75 ccm Methanol kondensiert, die Kristallisation aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 129°, Ausbeute 12 g, 73% d. Th.

$C_{23}H_{22}ON_2$ (342,4) Ber. N 8,18 OCH_3 9,07
Gef. » 8,40 » 9,21

Bei der Destillation wurden aus 3,5 g des Pyrrolidins 2,5 g, 87% Pyrrol gewonnen, Schmp. 68°, Sdp. 200°/0,2.

$C_{21}H_{17}N$ (283,3) Ber. C 89,00 H 6,04 N 4,94
Gef. » 88,81 » 6,17 » 5,26

Für die Gewinnung der α-Aminonitrile bewährte sich in vielen Fällen die Methode von I. V. Dubsky[10]), wobei der Aldehyd in ätherischer Lösung mit der

[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1048 (1917).

wäßrigen Lösung von Kaliumcyanid und Ammoniumchlorid geschüttelt wird und das Hydrochlorid aus der getrockneten ätherischen Lösung ausgefällt wird. Die Ausbeuten waren meist 40—50% d. Th.

α-Aminovaleronitril-hydrochlorid

Da dieses Hydrochlorid noch nicht beschrieben zu sein scheint, wählen wir es als Beispiel für die Darstellung der aliphatischen Aminonitrile.

43 g Butyraldehyd in 300 ccm Äther wurden mit 40 g Kaliumcyanid, 36 g Ammoniumchlorid in 100 ccm Wasser unter Eiskühlung gerührt und dann 6 Stunden geschüttelt. Die wäßrige Schicht wurde nach Abtrennen des Äthers noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Aus der mit Calciumchlorid getrockneten ätherischen Lösung wird mit HCl-Gas das Hydrochlorid sehr rein gefällt. Schmp. 102°, Ausbeute 23,5 g, 33%.

$C_5H_{11}NCl$ (104,5)	Ber.	N 20,08	HCl 27,09
	Gef.	» 19,83	» 26,81

Anilinoessigsäureamid

Die Umsetzung von Anilinoacetonitril (6,6 g) und Crotonaldehyd (3,5 g) wurde in Methanol (50 ccm) ebenso durchgeführt, wie bei der Gewinnung der Cyanpyrrolidine beschrieben. Nach Herstellung von p_H 8 erfolgte nach mehrstündigem Stehen Abscheidung von Kristallen, die in Harz eingebettet waren. Nach Entfernen des Harzes mit Äther wurde das Säureamid aus Methanol mit dem Schmp. 138° (Lit. 138°) erhalten, Ausbeute 3 g, 40%.

$C_8H_{10}ON_2$ (150)	Ber.	C 64,00	H 6,67	N 18,08
	Gef.	» 64,02	» 6,44	» 18,56

Versuche zur Synthese des Pyrrols und aliphatisch substituierter Pyrrole

18,9 g Acrolein wurden mit 31 g α-Aminoacetonitril-sulfat in Alkohol mit der theoretischen Menge Kaliumhydroxyd umgesetzt. Die Reaktionslösung gab man im Metallkolben zu Triglykol und Kaliumhydroxyd. Nach Abdestillieren des Alkohols wurde bei 200—210° unter Eintropfen von Wasser über eine Kolonne abdestilliert. Das mit Wasser übergegangene Öl gab bei der Vakuumdestillation drei Fraktionen im Siedebereich von 55—127°/10 in einer Menge von 33,9 g. Alle Fraktionen gaben intensivste Pyrrolreaktionen.

Fraktion Sdp. 55—60°/10, Ausbeute 8,9 g.

C_7H_9N	Ber.	C 78,55	H 8,42	N 13,08
	Gef.	» 77,42	» 8,81	» 13,08

Nach der Anylase kommt die Zusammensetzung der eines Allylpyrrols nahe, das durch Beteiligung eines zweiten Mol Acrolein entstanden sein könnte. Wesentliche Mengen von unsubstituiertem Pyrrol, dessen Siedepunkt tiefer liegen müßte, sind nicht entstanden.

Ganz entsprechend durchgeführte Versuche, die wir nicht im einzelnen beschreiben, durch Umsetzung von Acrolein mit α-Aminopropionitril-HCl zum 2-Methylpyrrol zu gelangen, führten nicht zu einem Produkt der erwarteten Eigenschaft, während die Ehrlichsche Pyrrolreaktion sehr stark possitiv war.

Bei der Umsetzung von Crotonaldehyd und α-Aminopropionitril-HCl konnte jedoch eine Fraktion gefaßt werden, die im Sdp. 65—71°/10 und analytischer Zusammensetzung dem erwarteten 2,3-Dimethylpyrrol nahekam. Die reine Verbindung konnte jedoch nicht erhalten werden, ebensowenig ließ sie sich durch Umsetzung mit Phenylisocyanat, Benzoylchlorid, Pikrinsäure Derivate fassen. Auch die Umsetzung von Zimtaldehyd mit Aminopropionitril-HCl, die zum 2-Methyl-3-diphenylpyrrol führen sollte, ergab nur Substanzgemische, aus denen keine reine Verbindung isoliert werden konnte.

Reduktionen mit Lithium-aluminium-hydrid in der Pyrrol-Reihe, 2. Mitteilung

Von *Alfred Treibs* und *Hildegard Derra-Scherer*

In der ersten Mitteilung[1]) wurde die überraschende Feststellung gemacht, daß kernständige Carbonsäureestergruppen, Aldehyd- und Acetylgruppen im Pyrrol nur sehr schwer oder überhaupt nicht mit Lithiumaluminium-hydrid reduzierbar sind. Die Acetylgruppe wird nicht zur Oxyäthylgruppe, sondern zur Äthylgruppe reduziert. Da die bei der Reduktion von Carbonsäuren, bzw. deren Estern zu erwartenden Oxymethylpyrrole sehr kondensationsfähig sind, wurde tatsächlich die Bildung von höhermolekularen Kondensationsprodukten festgestellt und bei der Reduktion des 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrols (I) neben Kryptopyrrol (II) ein Dipyrrylmethan (III) beobachtet. Die 2,4-Dimethylpyrrol-3-propionsäure (IV) wurde hingegen ganz glatt zum Alkohol V reduziert.

In Fortsetzung der Versuche wurde nun die funktionelle Gruppe systematisch abgewandelt, die Ergebnisse sind in der Tab. zusammengestellt. Beim 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol (VI) ergab die Reduktion 2,3,4-Trimethylpyrrol (VII), während das isomere 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol (VIII) nicht angegriffen worden war. Für dieses Verhalten ist nicht einfach die Stellung der Carbäthoxygruppen in β- bzw. α- maßgebend, denn 2,4-Dimethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol (IX) konnte glatt zum Phyllopyrrol X reduziert werden.

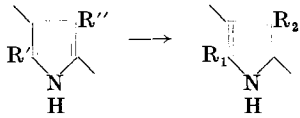
Einige Versuche mit tert.-Butylestern von Pyrrolcarbonsäuren[2]) zeigten, daß diese noch schwerer erfaßt werden als die Äthylester. So blieben die tert.-Butylester XI und XII auch in siedendem Tetrahydrofuran unangegriffen. Bemerkenswert ist vor allem die Resistenz der Essigestergruppe in XII. Ob eine Reduzierbarkeit vorliegt hängt somit von Art und Stellung der Substituenten im Pyrrolkern ab, hier sind sehr vielseitige und wechselnde Induktionseffekte im Spiel, deren theoretische Erfassung die größten Schwierigkeiten bereitet. Die Reaktionsfähigkeit des Pyrrolkernes wird durch Substituenten in sehr komplizierter Weise und abgestuft verändert; andererseits wird, wie die vorliegenden Versuche erneut zeigen, auch die Reaktionsfähigkeit der Substituenten durch den Pyrrolkern aufs stärkste beeinflußt, und zwar mehr als durch andere Ringsysteme.

[1]) A. Treibs u. H. Scherer, Liebigs Ann. Chem. **577**, 139 (1952).
[2]) A. Treibs u. K. Hintermeier, Ber. dtsch. Chem. Ges. **87**, 1167 (1954).

Im Gegensatz zur Estergruppe ist die freie, kernständige Carboxylgruppe im Pyrrolkern ganz allgemein reduzierbar. Wie auch bei VI → VII und in Analogie zu I → II erfolgte in allen Fällen die Bildung von Methylgruppen. So entstand aus 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol-5-carbonsäure (XIII) das auch aus IX erhaltene Phyllopyrrol (X), aus 2,4-Dimethylpyrrol-3-aldehyd-5-carbonsäure(XIV) das Tetramethylpyrrol (XV), welches auch aus 2,4-Dimethylpyrrol-3,5-dicarbonsäure (XVI) gebildet wurde. Auch der β-Monoäthylester XVII von XVI ergibt Tetramethylpyrrol, ein Fall der Reduzierbarkeit einer Estergruppe.

Bei der 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure XVIII wurde wieder eine glatte Reduktion der Propionsäuregruppe zur Oxypropylgruppe erzielt, während die kernständige Estergruppe unverändert blieb, es entstand das 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-(ω-oxy)-propylpyrrol (XIX).

Tab. 1.



R′	R″		R_1	R_2
I H	$COCH_3$		II H	CH_2CH_3
IV H	CH_2CH_2COOH		V H	$CH_2CH_2CH_2OH$
VI H	$COOC_2H_5$		VII H	CH_3
VIII $COOC_2H_5$	H		—	—
IX $COOC_2H_5$	CH_2CH_3		X CH_3	CH_2CH_3
XI $COOC(CH_3)_3$	$COOC(CH_3)_3$	—		—
XIII COOH	$CO–CH_3$		X CH_3	CH_2CH_3
XIV COOH	CHO		XV CH_3	CH_3
XVI COOH	COOH		XV CH_3	CH_3
XVII COOH	$COOC_2H_5$		XV CH_3	CH_3
XVIII $COOC_2H_5$	CH_2CH_2COOH		XIX $COOC_2H_5$	$CH_2CH_2CH_2OH$
XX $COOC_2H_5$	$CO–CH_2CH_2CH_3$		XXI $COOC_2H_5$	$CH_2CH_2CH_2CH_3$
XXII $COCH_3$	$COCH_3$		XXIII CH_2CH_3	$CH_2–CH_3$
XXII H	COC_6H_5		XXIII H	$CH_2C_6H_5$
XXIV $CO–CH_2CO–CH_3$	H		XXV $CO–CH_2CH_2CH_3$	H
XXVIII $COOC_2H_5$	CHO		—	—
XXIX CHO	H		XXX CH_3	H
XXXI $COOC_2H_5$	$CO–NH_2$		—	—
XXXII $COOC_2H_5$	NO_2		—	—

Für die Reduktion von Formylgruppen sowie von höheren Acylresten oder von Carbonylgruppen in der Seitenkette des Pyrrolkerns, in Ausweitung der früheren Ergebnisse, besteht ebenfalls

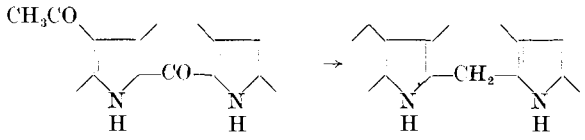
Interesse, da zwar bei Reduktion nach Wolff-Kishner mit Hydrazin und Alkali die Carbonylgruppe sehr glatt reduziert wird, jedoch vorhandene Estergruppen zwangsläufig der Verseifung unterliegen und Kerncarboxylgruppen abgespalten werden. Wir haben daher außer den bereits beschriebenen Fällen I, XXVIII noch einige Carbonylverbindungen untersucht, um festzustellen, wann die kernständige CO-Gruppe zum CH_2 reduziert wird und wie sich entferntere CO-Gruppen verhalten. Die β-ständige Butyrylgruppe in XX wird zum Butylrest XXI reduziert, während in Übereinstimmung mit VIII und XVIII die α-Carbäthoxygruppe unangegriffen blieb, während bei IX die Reduktion der α-Carbäthoxygruppe stattfand. Im 2,4-Dimethyl-3,5-diacetylpyrrol (XXII) werden beide Acetylreste erfaßt und 2,4-Dimethyl-3,5-diäthylpyrrol (XXIII) gebildet.

Ob hier tatsächlich ganz fein abgestufte Unterschiede der Reaktionsfähigkeit vorliegen, oder ob vorläufig noch nicht überschaubare (katalytische) Einflüsse die Reaktion im einen Fall bewirken, im anderen jedoch verhindern, kann noch nicht übersehen werden. In allen Fällen des Nichtreagierens der sauerstoffhaltigen Gruppen konnte jedoch durch die Zerlegung des Reaktions-gemisches mit Wasser das Vorliegen von überschüssigem $LiAlH_4$ bestätigt werden. Vielleicht lassen sich auch noch Bedingungen finden, die bisher resistenten Gruppen der Reaktion zuzuführen. Die Reduktion der β-ständigen Benzoylgruppe in XXII führte zum 2,4-Dimethyl-3-benzylpyrrol (XXIII), als erstem Vertreter der Alkylbenzylpyrrole.

Von besonderem Interesse war das Verhalten des Diketons XXIV[3]). Bemerkenswerterweise entstand bei der Reduktion das 2,4-Dimethyl-5-butyrylpyrrol XXV. Man hätte, wenn schon die kernständige Carbonylgruppe nicht reduziert wird, die Bildung der Oxybutyrylgruppe oder die der Crotylgruppe erwarten können, doch konnten wir durch Synthese von XXV, das noch nicht bekannt war, die Struktur der Verbindung vollkommen sicherstellen. Ebenso wie α-ständige Carbonsäureestergruppen sind also auch α-Ketogruppen recht schwer reduzierbar, und der Induktionseffekt des Pyrrolkerns, der die Reduktion der Oxymethylgruppe zur Methylgruppe bewirkt, pflanzt sich noch bis zur γ-Stelle in der Seitenkette fort.

Im Spezialfall eines Pyrroketons (XXVI) konnte der Eintritt der Reaktion festgestellt werden, wenn auch die Isolierung des zu erwartenden Dipyrrylmethans XXVII nicht gelang, da alkylierte Dipyrrylmethane äußerst oxydabel sind. Das Auftreten der für Pyrromethene typischen Braunfärbung bei der Aufarbeitung beweist jedoch die Bildung des Methans.

[3]) A. Treibs u. K. H. Mischl, Liebigs Ann. Chem. **577**, 129 (1952).



XXVI XXVII

Die Pyrrolaldehyde verhalten sich ähnlich wie die Ketone, während beim β-Aldehyd, 2,4-Dimethylpyrrol-5-carbäthoxypyrrol-3-aldehyd (XXVIII), nur geringe Einwirkung festgestellt wurde und kein Reaktionsprodukt gefaßt werden konnte, waren bei der entsprechenden Carbonsäure XIV, wie bereits erwähnt, beide funktionellen Gruppen reduziert worden. Der α-Aldehyd, 2,4-Dimethylpyrrol-5-aldehyd (XXIX) wurde in 2,3,5,-Trimethylpyrrol übergeführt. Die Aldehydgruppe steht demnach in ihrer Reaktionsfähigkeit zwischen der Carboxylgruppe und der Carbonsäureestergruppe.

Auch andere mit $LiAlH_4$ reduzierbare Gruppen werden in Kernstellung am Pyrrol in ihrer Reaktionsfähigkeit sehr stark beeinflußt. So konnte die Säureamidgruppe in 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-carbonsäureamid (XXXI), die auch sehr schwer verseifbar ist, nicht reduziert werden. Auch bei der Nitrogruppe im 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-nitropyrrol (XXXII) wurde keine Einwirkung festgestellt.

3-Methyl-4-brompyrrol-5-aldehyd-2-carbonsäure (XXXIII) wird mit $LiAlH_4$ offenbar reduziert. Es entsteht ein dunkles Öl, das nicht kristallisierte und beim Versuch der Hochvakuumdestillation sich zersetzte. Trimethylpyrrol hätte sich nachweisen lassen müssen, während Verbindungen vom Typ des Trimethyl-brompyrrols nicht bekannt sind, so daß man ihre Eigenschaften nicht kennt; in Anbetracht der Unbeständigkeit des Tetrabrompyrrols kann eine Labilität vermutet werden.

Auf Grund der bisherigen noch unvollständigen Versuche von Reduktionen der funktionellen Gruppen in Pyrrolen lassen sich einige Regeln ableiten:

Die Reduzierbarkeit wird in Kernstellung ganz außerordentlich erschwert, gegenüber den bisher bekannten Anwendungen der Methode in anderen Verbindungsreihen. Die Reduktion der freien Carboxylgruppe gelingt am leichtesten, und es ergibt sich in abnehmender Reihe der Angreifbarkeit bzw. zunehmender Stabilisierung der Substituenten die folgende Anordnung der funktionellen Gruppen:

$-COOH$ $-CHO$ $-COR$ $-COOC_2H_5$ $-COOC(CH_3)_3$ $-CONH_2$ $-NO_2$

Die Reihenfolge der Substituenten nach ihrer Stabilität ist auch gleichzeitig mit der zunehmenden stabilisierenden Wirkung auf das Gesamtmolekül der Pyrrole gleichlaufend und entspricht ihrem Reaktionsverhalten bei funktionellen Umsetzungen. Während Alkylgruppen in α-Stellung wesentlich reaktionsfähiger sind als in β-Stellung ist eine deutlich erhöhte Reaktionsfähigkeit der funktionellen Gruppen gegen $LiAlH_4$ in β-Stellung gegenüber der α-Stellung zu beobachten. Carboxylgruppen in β-Stellung sind jedoch fester gebunden als in α-Stellung.

Bemerkenswert ist weiterhin die Tatsache, daß Carboxyl- und Carbonylgruppen am Pyrrolkern zu Methyl- bzw. Alkylgruppen reduziert werden. Diese ungewöhnliche Reaktion hat bis jetzt nur eine Parallele in der Thiazolreihe und ist dadurch begründet, daß die Pyrrylcarbinole reaktionsfähiger sind als Pyrrolaldehyde und Ketone. Auch bei der katalytischen Hydrierung von Pyrrolketonen und Aldehyden wird der Sauerstoff der Carbonylgruppe durch Wasserstoff ersetzt[4]).

Die Einwirkung von $LiAlH_4$ auf Alkohole der Pyrrole soll noch untersucht werden. Auffällig ist die in einem Fall (XXIV) festgestellte Reduktion der in γ-Stellung der Seitenkette zum Pyrrolkern stehenden Carbonylgruppe über die Alkoholstufe hinaus. Man darf vermuten, daß das Verhalten funktioneller Gruppen in der Seitenkette mit zunehmendem Abstand vom Pyrrolkern sich dem Verhalten aliphatischer Verbindungen angleichen wird. Einige inzwischen beschriebene Anwendungen der Hydrierung mit $LiAlH_4$ stimmen mit dieser Auffassung überein, Säureamidgruppen in der Seitenkette ließen sich zu NH_2 reduzieren[5, 5a]).

Beschreibung der Versuche

Reduktion von 2,4-Dimethyl-3-äthyl-5-carbäthoxypyrrol (IX)

Zu einer Lösung von 200 mg $LiAlH_4$ (2facher Überschuß) in 50 ccm abs. Äther gibt man eine Lösung von 1 g IX in abs. Äther. Die Reaktion setzt allmählich unter Rotfärbung der Lösung ein, zur Vervollständigung wird 8 Stunden

[4]) F. K. Signaigo, H. Adkins, J. Amer. chem. Soc. **58**, 709 (1936); H. Fischer, H. Höfelmann, Liebigs Ann. Chem. **533**, 216 (1938).

[5]) K. Eiter, Mh. Chem. **83**, 352 (1952); O. Klamerth, W. Kutscher, Ber. dtsch. chem. Ges. **85**, 444 (1952); Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **289**, 231 (1952).

[5a]) D. O. Holland u. J. Nayler. Chem. a. Ind. 224 (1954), erhielten bei der Reduktion eines Pyrrocolinaldehyds ebenfalls das Methylderivat.

Aus Phenacetylpyrrol entstand α-Styrylpyrrol. W. Herz, Ch. F. Courtney, J. Amer. chem. Soc. **76**, 576 (1954). N-Acetyl- und N-Benzoylpyrrol wurden zu Pyrrol und Alkohol bzw. Benzylalkohol gespalten. V. U. Micoric, M. L. Mihailocic, J. Org. Chem. **18**, 1190 (1953); F. Weygand konnte dabei keinen Acetaldehyd feststellen. Angew. Chem. **65**, 526 (1953).

am Rückfluß gekocht. Überschüssiges $LiAlH_4$ und das Reaktionsprodukt werden durch langsame Zugabe von Wasser hydrolysiert, die ätherische Schicht wird abgetrennt, wäßrige Phase und Rückstand werden noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Das aus dem Ätherextrakt zurückbleibende dunkelrote Öl wird bei 60—90°/0,2 sublimiert; Blättchen vom Schmp. 68°, Ausbeute 0,5 g, 70% d. Th. Der in der Literatur angegebene Schmp. für Phyllopyrrol (X) ist 69°. Pikrat Schmp. 104°, nach Literatur 104°.

$C_{14}H_{15}ON$ (213,2) Ber. N 6,53 Gef. N 6,40

2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol-5-carbonsäure (XIII)

Mit 3 g $LiAlH_4$ in 150 ccm abs. Äther werden 6 g XIII in 16-stündiger Reaktionsdauer umgesetzt. Ausbeute 1,5 g ,33%. Phyllopyrrol vom Schmp. 67—68°.

2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol (VI)

In einen Kolben werden 1,5 g $LiAlH_4$ in 250 ccm abs. Äther vorgegeben. 4,5 g des Pyrrols werden aus einer Hülse dazu extrahiert. Bis zur Beendigung der Reaktion wird 16 Stunden gekocht, dabei färbt sich die Reaktionslösung tiefrot. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das zurückbleibende rote Öl wird i. V. destilliert, Sdp. 70—75°/11. Die übergehende hellgelbe Flüssigkeit ist 2,3,4-Trimethylpyrrol (VII). Ausbeute 2,6 g = 90%.

Pikrat Schmp. 139° in Übereinstimmung mit der Literatur. N-Benzoyl-2,3,4-Trimethylpyrrol Schmp. 136°[6]).

2,4-Dimethylpyrrol-3-aldehyd-5-carbonsäure (XIV)

4 g der Substanz werden in 150 ccm abs. Äther mit 2,5 g $LiAlH_4$ 16 Stunden reduziert. Aus dem dunkelroten Öl sublimieren im Hochvakuum (0,2 mm) bei 70—100° farblose perlmutterglänzende Kristalle des 2,3,4,5-Tetramethylpyrrols vom Schmp. 110°. Ungefähr 2 g des Ausgangsmaterials werden wieder zurückerhalten. Ausbeute 1 g, 34%. Pikrat Schmp. 127° in Übereinstimmung mit der Literatur.

2,4-Dimethylpyrrol-3,5-dicarbonsäure (XVI)

9g XVI werden mit 1,87 g $LiAlH_4$ in 250 ccm abs. Äther 16 Stunden reduziert. Ausbeute an Tetramethylpyrrol vom Schmp. 110° 2,5 g, 38%. Die Ausbeute ist infolge der geringen Ätherlöslichkeit der Dicarbonsäure niedriger, ungefähr 4 g des Ausgangsmaterials wurden wieder zurückerhalten. Das Extraktionsverfahren bewährte sich nicht, die Abtrennung der Alkylpyrrole bereitete keine Schwierigkeiten, da sie leicht löslich sind.

2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol-5-carbonsäure (XVII)

Aus 8 g XVII wurde mit 1,56 g $LiAlH_4$ (geringer Überschuß) 2,8 g = 61% Tetramethylpyrrol vom Schmp. 110° erhalten.

$C_8H_{13}N$ (123,18)	Ber. C 78,00	H 10,58	N 11,38
	Gef. » 77,27	» 10,34	» 11,35

Die verschiedenen Präparate von Tetramethylpyrrol stimmen in Schmp., Kristallform und allen Eigenschaften überein, geben untereinander und mit Vergleichspräparaten, die nach Wolf-Kishner aus 2,3,4-Trimethylpyrrol-5-aldehyd, wie auch aus 2,3,5-Trimethylpyrrol-4-aldehyd dargestellt waren keine Depression, ebenso mit einem nach neuer Methode von R. Zinsmeister dargestellten Präparat. Auf Reindarstellung und Vergleich wurde im Hinblick auf die in der folgenden Arbeit beschriebenen Befunde der größte Wert gelegt.

[6]) A. Treibs u. K. H. Michl, Liebigs Ann. Chem. **577**, 115 (1952).

2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-propionsäure (XVIII)

5 g XVIII werden in 150 ccm abs. Äther mit 1,5 g $LiAlH_4$ (400% zur Reduktion der Propionsäuregruppe) 16 Stunden reduziert. Das erhaltene dunkelbraune Öl wird im Hochvakuum (0,2 mm) destilliert. Bei 80—120° (Bad) sublimieren farblose Kristalle, die nicht umgesetztes Ausgangsmaterial darstellen. Bei 170 bis 200° destilliert eine gelbe zähe Flüssigkeit, die nach kurzem Stehen zu gelben Kristallen erstarrt. Diese Kristalle werden durch Sublimieren im Hochvakuum gereinigt und haben dann einen Schmp. von 101°. Eine leichte gelbe Verfärbung kann auch durch öfteres Umsublimieren, bzw. Umkristallisieren aus Methanol/Wasser nicht beseitigt werden. Ausbeute 2.3 g 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-(ω-oxy)-propylpyrrol XIX, 49%.

$C_{12}H_{19}O_3N$ (225,27)	Ber.	C 63,95	H 8,43	N 6,22
	Gef.	» 64,62	» 8,19	» 6,80

2,4-Dimethyl-3,5-diacetylpyrrol (XXII)

Mit einer Lösung von $LiAlH_4$, die noch die Reaktionsprodukte der Darstellung enthält, in abs. Äther werden 4 g XXII 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das dunkelrote Öl wird 40—60°/0,4 destilliert (Bad).

Der Siedepunkt des erhaltenen 2,4-Dimethyl-3,5-diäthylpyrrols XXIII stimmt mit dem in der Literatur angegebenen überein, Ausbeute 2,5 g, 84%.

$C_{10}H_{17}N$ (151,1)	Ber.	C 79,39	H 11,27	N 9,32
	Gef.	» 78,59	» 10,96	» 10,16

Der Fehler zwischen den gefundenen und den berechneten Werten rührt wohl von der überaus großen Luftempfindlichkeit der erhaltenen Verbindung her.

Pikrat gelbe Prismen vom Schmp. 86°.

2,4-Dimethyl-3-butyryl-5-carbäthoxypyrrol (XX)

3 g von XX werden in 100 ccm abs. Äther gelöst und mit 1,5 g $LiAlH_4$ versetzt; wobei sich die Lösung sofort rotbraun färbt. Nach 8-stündiger Reaktionszeit wird bei der Destillation im Hochvakuum bei 160—200° (Bad) eine rote Flüssigkeit erhalten, die in der Vorlage zu gelben Kristallen erstarrt. Nach Waschen mit Äther aus Methanol/Wasser umkristallisiert, im Hochvakuum sublimiert farblose Kristalle vom Schmp. 84°. Ausbeute 2,1 g, 74% 2,4-Dimethyl-3-butyl-5-carbäthoxypyrrol (XXI).

$C_{13}H_{21}O_2N$ (223,3)	Ber.	C 70,06	H 9,31	N 6,28
	Gef.	» 70,12	» 9,21	» 6,30

2,4-Dimethyl-3-benzoylpyrrol (XXII)

Zu einer Lösung von 3 g von XXII in 100 ccm abs. Äther werden 0,2 g $LiAlH_4$ gegeben, dabei tritt sofort eine intensive Orangefärbung auf. Im Hochvakuum (0,2 mm) destilliert bei 120—150° (Bad) ein rotes Öl, das zu rosa Kristallen erstarrt. Nach einer weiteren Sublimation farblose Kristalle mit Schmp. 71°. 2,4-Dimethyl-3-benzylpyrrol (XXIII) ist außerordentlich luftempfindlich und färbt sich bereits nach kurzem Stehen an der Luft rosa. Ausbeute 1,75 g, 63%.

$C_{13}H_{15}N$ (185,1)	Ber.	C 84,28	H 8,09	N 7,58
	Gef.	» 83,80	» 7,71	» 7,87

Pikrat, mit feucht-ätherischer Pikrinsäure, gelbe Nadeln vom Schmp. 84°.

N-Benzoyl-Verbindung

Schmp. 113°

$C_{20}H_{19}ON$ (289,4)	Ber. N 4,36	Gef. N 4,69

2,4-Dimethyl-3-benzylpyrrol-5-carbonsäureanilid

nach A. Treibs und W. Ott[7])

Im Hochvakuum (0,2 mm) sublimiert bei 180-200°, lange farblose Prismen vom Schmp. 190°.

2,4-Dimethyl-5-acetoacetylpyrrol (XXIV)

Zu 4 g XXIV werden in 80 ccm abs. Äther 1 g $LiAlH_4$ gegeben. Die Reduktion beginnt sofort unter Orangefärbung, zur Vervollständigung wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Im Hochvakuum (0,2 mm) bei 120—150° sublimieren sternchenförmige Kristalle, vermischt mit etwas grünlichem Öl, die auf einem Tonteller abgepreßt und mit Ätherdampf gewaschen werden. Nach Hochvakuumsublimation Schmp. 141°. Ausbeute 3,1 g, 86% 2,4-Dimethyl-5-butyrylpyrrol (XXV).

$C_{10}H_{15}ON$ (169,4)	Ber.	C 72,72	H 9,05	N 8,48
	Gef.	» 72,47	» 8,55	» 8,54

Pikrat, bräunlich gelbe Kristalle vom Schmp. 92° aus Äther.

Synthese

1,5 g Butyronitril und 1 g 2,4-Dimethylpyrrol werden in 10 ccm abs. Äther und HCl bis zur Sättigung behandelt. Nach 24-stündigem Stehen wird abgedampft, der Rückstand mit verd. Natronlauge 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach zweimaliger Sublimation Schmp. 141°, Ausbeute 1,3 g, 79%.

$C_{10}H_{15}ON$ (169,4)	Ber.	C 72,72	H 9,05	H 8,48
	Gef.	» 73,07	» 8,91	» 8,50

Die beiden Präparate hielten den Mischschmp.

3,3',5,5'-Tetramethyl-4-acetyl-2,2'-dipyrrylketon (XXVI)

Zu 0,8 g $LiAlH_4$ in 100 ccm abs. Äther wurden 4 g der Pyrrolverbindung extrahiert. (8 Stunden). Rie Reaktion setzte ziemlich bald unter Orangefärbung ein. Bei der Zersetzung mit Wasser wurde nur noch mäßige H_2-Entwicklung festgestellt, die Aufarbeitung ergab als Rückstand ein rotes Öl, das sich an der Luft rasch dunkel färbte und weder destilliert noch zur Kristallisation gebracht werden konnte. Bei Zugabe von Prikrinsäure färbt es sich sofort ganz dunkel. Ein Versuch, das gebildete Methen als HBr-Verbindung zu fassen, gab ebenfalls kein kristallisiertes Produkt.

2,4-Dimethylpyrrol-5-aldehyd (XXIX)

Eine Lösung von 2,5 g XXIX in 100 ccm abs. Äther gibt mit 0,25 g $LiAlH_4$ sofort Grünfärbung. Nach der üblichen Aufarbeitung wird i. V. destilliert. Die Fraktion vom Sdp. 75—80°/16 wird als wasserklare Flüssigkeit aufgefangen. Die Verbindung ist sehr luftempfindlich und färbt sich nach kurzem Stehen an der Luft gelb bis braun. Das Siedeverhalten des 2,4,5-Trimethylpyrrols XXX ist in Übereinstimmung mit Angaben der Literatur.

N-Benzoyl-Verbindung

Im Hochvakuum bei 140—160° sublimiert, farblose Prismen vom Schmp. 168°.

$C_{14}H_{15}NO$ (213,18) Ber. N 6,61 Gef. N 6,72

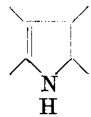
[7]) Liebigs Ann. Chem. **577**, 119 (1952).

Neuartige Reaktionen von Tetra-alkylpyrrolen

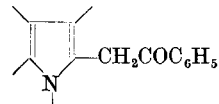
Von *Alfred Treibs* und *Hildegard Derra-Scherer*

2,3,4,5-Tetramethylpyrrol ist seit langem bekannt. Wir erhielten es neuerdings bei der Reduktion von 2,4-Dimethylpyrrol-3,5-dicarbonsäure mit Lithiumaluminiumhydrid*). Die Benzoylierungsreaktion nach Schotten-Baumann hat sich nach A. Treibs und K. H. Michl[1]) als geeignet erwiesen zur Charakterisierung von Alkylpyrrolen. Während jedoch Pyrrol und die bisher untersuchten Mono-, Di-, Trialkylpyrrole mit Benzoylchlorid und Natronlauge in die N-Benzoylderivate übergeführt werden, treten im Falle des Tetramethylpyrrols ganz unerwartet 2 Benzoylgruppen in das Molekül ein. Daß eine ganz spezifische Reaktion tetraalkylierter Pyrrole vorliegt, geht aus der Bildung einer entsprechenden Verbindung des Phyllopyrrols (2,3,5-Trimethyl-4-äthylpyrrol) hervor, während 2,3,4-Trimethylpyrrol und 2,4,5-Trimethylpyrrol die normalen N-Benzoylverbindungen liefern.

Die Konstitution der Dibenzoylverbindung läßt sich nicht ohne weiteres deuten. Wenn man eine Benzoylgruppe am Stickstoff annimmt, wie bei den niederen Alkylpyrrolen, müßte die zweite an einem Kohlenstoffatom gebunden sein. Eine solche Annahme ist nur möglich, wenn man ganz ungewöhnliche Reaktionen zugrunde legt, wie etwa die Substitution einer Methylgruppe durch den Benzoylrest.



I



II

Da sich für eine derartige Reaktionsweise unter so milden Bedingungen in der Literatur keine Parallelen finden ließen, wurden auch noch andere Möglichkeiten in Erwägung gezogen. Naheliegend war es vor allem, bei der Luftempfindlichkeit des Tetramethylpyrrols, welches sich in wenigen Stunden verfärbt, eine Dehydrierung zu einem Methylenpyrrolenin anzunehmen, das dann in Analogie zu anderen Methylenverbindungen zu III benzoylierbar sein sollte[2]).

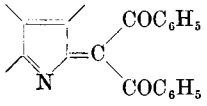
Die Dibenzoylverbindung entsteht jedoch auch unter Ausschluß von Luftsauerstoff. Andere Möglichkeiten, wie IV und V, ergeben sich, wenn die Eliminierung einer Methylgruppe in Betracht gezogen wird. IV und V sind am besten mit dem Fehlschlag aller Versuche

*) Vgl. die vorstehende Arbeit.

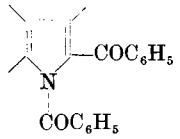
[1]) Liebigs Ann. Chem. **577**, 115 (1952).

[2]) Vgl. M. Coenen, Angew. Chem. **61**, 11 (1949).

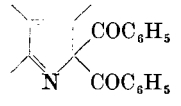
vereinbar, Oxim, Phenylhydrazon, Hydrazon und Semicarbazon zu erhalten, da man von den Carbonylgruppen in diesem Falle eine



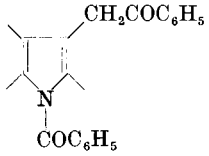
III



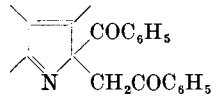
IV



V



VI



VII

geringere Reaktionsfähigkeit erwarten durfte. Die Analyse, die nicht allein den Ausschlag geben konnte, stimmt jedoch am besten auf Formel II, und damit allein ist auch die schließlich gefundene Rückspaltbarkeit der Verbindung zu Tetramethylpyrrol durch konz. Salzsäure zu verstehen. Formulierbar ist noch eine isomere β-Verbindung VI sowie die isomere Verbindung VII mit Pyrroleninstruktur bzw. deren β-Isomeren. Wir geben der Formel II den Vorzug, da die α-Methylgruppen im Pyrrolkern sehr viel reaktionsfähiger sind als die in β-Stellung, bei denen eindeutig bewiesene Substitutionen noch nie gelungen sind. Schwer zu verstehen bleibt jedoch die geringe Reaktionsfähigkeit gegen Ketonreagenzien.

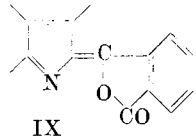
Hydroxylamin im Überschuß wirkt in siedendem Alkohol auf II ein; die erhaltene, gut kristallisierende Verbindung VIII entspricht nach der Analyse einer Addition von 2 Mol Hydroxylamin. Danach kann es sich nicht um eine Oximbildung handeln, man muß eine Spaltung des Pyrrolringes, die bekanntlich mit Hydroxylamin ziemlich leicht erfolgt, in Betracht ziehen[3]). Eine einleuchtende Formulierung für VIII läßt sich nicht geben.

Die Formulierungsversuche der Dibenzoylverbindung unter Abspaltung von Methylgruppen waren Anlaß, weitere Reaktionen des Tetramethylpyrrols zu suchen, die unter Verlust von Seitenketten verlaufen könnten. Eine allgemeine Reaktion tetrasubstituierter Pyrrole unter Eliminierung von Alkylgruppen oder anderen Substituenten ist die Umsetzung mit Phthalsäureanhydrid zu Phthaliden von H. Fischer und F. Krollpfeiffer[4]), wobei mit Tetramethyl-

[3]) G. Ciamician, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4200 (1904).

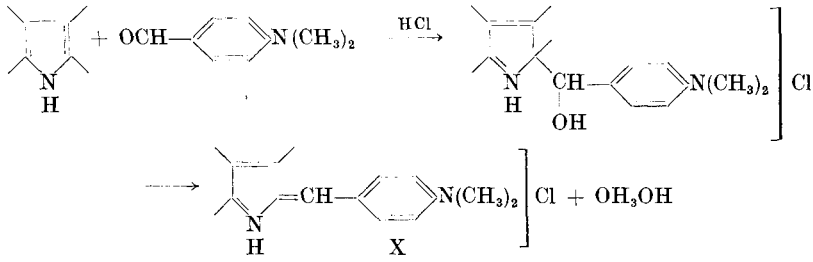
[4]) Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **82**, 267 (1912); H. Fischer u. A. Hahn, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **84**, 254 (1913).

pyrrol die Verbindung IX entsteht. Diese Reaktion erfordert jedoch sehr scharfe Bedingungen, sie verläuft in Eisessig bei 180°.



IX

Die Ehrlichsche Reaktion, Auftreten einer Rotfärbung mit p-Dimethylamino-benzaldehyd in salzsaurer alkoholischer Lösung, ist bei allen Pyrrolen mit freier α-Stellung positiv, mit freier β-Stellung in vielen Fällen in der Kälte, manchmal jedoch auch erst in der Hitze. Auch zahlreiche tetrasubstituierte Pyrrole erfüllen diese Reaktion in der Hitze, allerdings beziehen sich alle derartigen Angaben auf solche, die Carbäthoxy- oder Acyl-gruppen tragen, wobei als selbstverständlich angenommen wird, daß diese Gruppen durch die Behandlung mit heißer Säure eliminiert würden. Daß Tetraalkylpyrrole die sehr empfindliche Reaktion nicht erfüllen, ist mehrfach erwähnt[5]). Das 2,3,4,5-Tetramethylpyrrol soll nach G. Plancher und T. Zambonini[6]) keine Ehrlichsche Reaktion zeigen, jedoch nach Kochen mit Wasser die Reaktion erfüllen, was die Verfasser auf eine Hydrolyse des Pyrrols zum γ-Diketon zurückführen. Auch Acetonylaceton soll die Ehrlichsche Reaktion geben. Wie wir fanden, ist die Ehrlichsche Reaktion auch mit reinstem, mehrfach im Hochvakuum sublimierten Tetramethylpyrrol positiv, sie tritt nicht momentan auf, jedoch wird nach wenigen Sekunden eine zunehmende violettstichige Rotfärbung mit dem charakteristischen Absorptionsband im Grün beobachtet. Sie hat zuletzt gleichen Farbton und gleiche Intensität wie bei den niederen Pyrrolhomologen, etwa des 2,3,4-Trimethylpyrrols. Diese Farbreaktion hatten wir auch schon früher festgestellt und zunächst mangelnde Reinheit als Ursache vermutet; sie ist daher nicht als Reinheitskriterium



[5]) Vgl. hierzu H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols **I**, S. 66 (1934); die obigen Regeln haben einige Ausnahmen, auf die an dieser Stelle nicht einzugehen ist.

[6]) Rend. Accad. Naz. Lincei **21** (5), 598 (1912).

geeignet. Die Reaktion kann nur gedeutet werden im Sinne der Gleichung von S. 198.

Die Isolierung des Farbstoffes in kristallisierter Form ist uns nicht gelungen. Die Konstitution der Farbstoffe der Ehrlichschen Reaktion ist von H. Fischer und C. Nenitzescu[7]) bewiesen worden. Die Kristallisation ist allerdings schwierig und war nur in einigen Fällen möglich. Für quantitative Messungen sind sie wenig geeignet, ihre Bildung verläuft viel komplizierter, als H. Fischer angenommen hatte[5]), worüber demnächst an anderer Stelle berichtet wird.

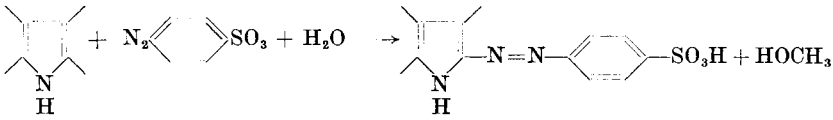
Die eigentümliche Angabe von G. Plancher und T. Zambonini, wonach 1,4-Diketone die Ehrlichsche Reaktion erfüllen, konnten wir auch aufklären. Acetonylaceton gibt mit reiner Salzsäure und alkoholischer Lösung von Ehrlichs Aldehyd keine Färbung, auch nicht beim Kochen, diese tritt jedoch auf nach Hinzufügung von einer Spur Ammoniumchlorid (Ammoniumsalze bilden sich bekanntlich oft in der Laboratoriumsluft an Säureflaschen). Man muß daraus schließen, daß die Pyrrolbildung sogar in der stark salzsauren Lösung erfolgt, was bisher nicht bekannt war. In der Literatur konnte nur eine einzige Angabe über positive Ehrlich-Reaktion eines Tetraalkylpyrrols gefunden werden. Das 2,3,4-Trimethyl-5-äthylpyrrol (und ebenso 2,4-Dimethyl-5-äthylpyrrol-3-acrylsäure) zeigt nach H. Fischer und B. Walach[8]) in der Hitze die Reaktion, was auf Labilität der α-Äthylgruppe zurückgeführt wird.

Nach G. Plancher und T. Zambonini soll das Tetramethylpyrrol die Fichtenspanreaktion der Pyrrole nicht zeigen. M. Colacicchi, C. Bertoni[9]) bestätigen diese Angabe über Fichtenspan- und Ehrlich-Reaktion ausdrücklich. Auch diese Angabe hat der Nachprüfung nicht standgehalten. Mit reinstem Tetramethylpyrrol wird ein mit Salzsäure befeuchteter Fichtenspan lebhaft rot gefärbt, wenn man ihn den Dämpfen des Pyrrols aussetzt oder in eine Lösung eintaucht. Der Chemismus der Fichtenspanreaktion ist zwar noch völlig ungeklärt, jedoch besteht Grund zur Annahme einer Parallele mit der Ehrlich-Reaktion.

Tetramethylpyrrol kuppelt mit Diazoniumsalzlösungen. Diese Reaktion war bisher für eine spezifische Umsetzung von Pyrrolen mit freier Methingruppe gehalten worden, es war nur bekannt, daß Carboxylgruppen dabei eliminiert werden können. H. Fischer und E. Bartholomäus[10]) beschrieben ein Verfahren zur Isolierung von

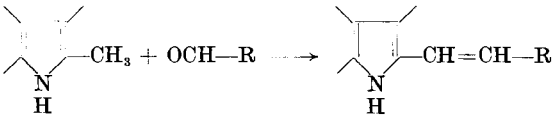
[7]) Hoppe Seyler's physiol. Chem. **145**, 295 (1925).
[8]) Liebigs Ann. Chem. **447**, 38 (1926).
[9]) Rend. Accad. Naz. Lincei **12** (5), 653 (1912).
[10]) Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **76**, 478 (1912); Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 1919 (1912).

Phyllopyrrol und Phyllopyrrolcarbonsäure aus dem Pyrrolgemisch der Häminspaltung, wobei die di- und trisubstituierten Pyrrole durch Umsetzung mit wäßriger Diazobenzolsulfosäure als Azofarbstoffe aus ätherischer Lösung „ausgekuppelt" werden. Die genannten tetrasubstituierten Pyrrole sollten nach der Literaturangabe nicht kuppeln. Die Kupplung des Tetramethylpyrrols, und gleiches gilt auch für Phyllopyrrol, findet wesentlich langsamer statt, die Farberscheinungen, zunächst orange, dann Verfärbungen nach olivgrün, sind jedoch die gleichen wie beim 2,3,4-Trimethylpyrrol. Dieses Verhalten beweist eindeutig, daß die beschriebenen Reaktionen nicht auf Verunreinigungen zurückzuführen sind und daß unter Eliminierung einer Methylgruppe der Azofarbstoff des Trimethylpyrrols gebildet sein muß.



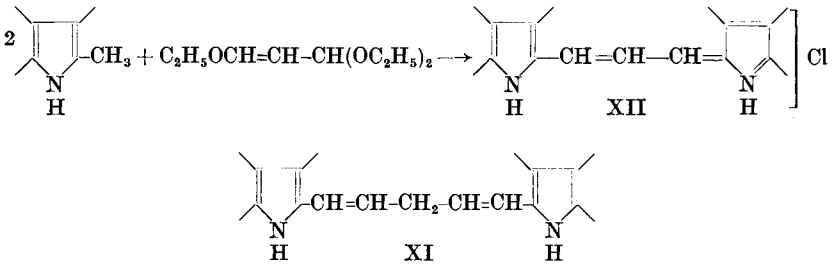
Die präparative Brauchbarkeit der Methode von H. Fischer und E. Bartholomäus wird durch die neuen Befunde nur zum Teil berührt. Das Verfahren ist zweifellos sehr bequem zur Gewinnung von Phyllopyrrol und Phyllopyrrolcarbonsäure aus den Pyrrolgemischen, allerdings können keine quantitativen Schlüsse gezogen werden.

Tetramethylpyrrol kondensiert sich mit β-Äthoxyacroleinacetal unter Bildung eines blauen Farbstoffes. Diese Reaktion mußte eine weitere eindeutige Entscheidung zulassen über die Eliminierung einer Methylgruppe. Zwar kann man die Kondensation einer Methylgruppe mit Aldehyd wie folgt formulieren:



Eine Verbindung derartiger Konstitution mit Dimethylaminobenzaldehyd könnte jedoch unmöglich die gleiche Farbe aufweisen wie das Kondensationsprodukt mit der freien Methingruppe nach X. Im Falle einer Reaktion von 2 Mol des Tetramethylpyrrols mit der Methylgruppe sollte β-Äthoxyacroleinacetal die Bildung eines grünen Pentamethinfarbstoffes[11]) erwarten lassen, während der gebildete Farbstoff nach Farbe und Absorptionsspektrum sich als Trimethinfarbstoff (XII) erwies.

[11]) M. Strell u. F. Kreis, Diss. Kreis, T. H. München 1950.



Dieser Farbstoff ist bereits von M. Strell und W. Fühler[12]) durch Umsetzung von 2,3,4-Trimethylpyrrol mit β-Äthoxyacroleinacetal dargestellt worden. Der direkte spektroskopische Vergleich ergab vollkommene Übereinstimmung. Auch nach Analyse und Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt ist die Übereinstimmung gesichert, wenn auch bei unserem Verfahren der sehr empfindliche Farbstoff zwar kristallisiert, aber nicht absolut rein erhalten werden konnte. Das hypothetische Zwischenprodukt XI, eine Leukoverbindung, müßte nach Beobachtungen von A. Treibs und E. Herrmann[13]) am entsprechenden Trimethin durch Autoxydation in den Pentamethin-Farbstoff übergehen.

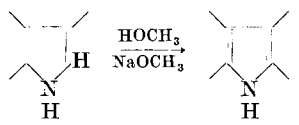
In ganz analoger Weise entsteht mit Ameisensäure oder Orthoameisensäureester Hexamethyl-pyrromethen. Auch in diesem Falle macht die Reingewinnung Schwierigkeiten. Bei Kondensation der α-Methylgruppe hätte der Trimethinfarbstoff XII über die Dihydroverbindung gebildet werden müssen.

Nach unserer Erklärung des Reaktionsablaufes ist Triebfeder das Bestreben, ein Pyrrolenin-Kation zu bilden, dessen α-H-Atom kondensiert, wie auch bei zahlreichen anderen Pyrrolreaktionen.

Im Fall tetrasubstituierter Pyrrole entscheiden Basizität dieses Kations und die relative Bindungsfestigkeit von CH_3-Gruppe und R über den Ablauf der Reaktion. Substitution unter Alkylverdrängung wird danach besonders dann eintreten, wenn die zu bildende Verbindung Pyrroleninstruktur hat. In dem Zusammenhang sei am Beispiel des Tetramethylpyrrols auf die eigenartige Alkylierungsreaktion der Alkylpyrrole von H. Fischer hingewiesen[14]), eine Umkehrung unserer neuen Reaktionen.

[12]) Diss. W. Fühler, T. H. München 1949.
[13]) Liebigs Ann. Chem. **589**, 207 (1954).
[14]) H. Fischer u. E. Bartholomäus, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **80**, 10 (1912).

Bei der Deutung unserer Befunde könnte man auch eine Mitwirkung des Luftsauerstoffs in Betracht ziehen, da die Tetra-



alkylpyrrole zu den sauerstoff-empfindlichsten Stoffen der Pyrrolreihe gehören. Das würde zur Annahme der Oxydation einer α-Methylgruppe zur Oxymethylgruppe oder Carboxylgruppe zwingen, da nur diese genügend labil sind.

Die beobachteten Farbstoffbildungen erfolgen jedoch zu rasch für diese Annahme, und Tetramethylpyrrol ist z. B. in salzsaurer Lösung auffällig stabil und wenig oxydabel. Die bei Tetramethylpyrrol und Phyllopyrrol zu beobachtende Braunfärbung (die bei Pyrrol und niederen Alkylpyrrolen langsamer auftritt[15]), ist eine Verharzung, deren chemischer Ablauf noch völlig unbekannt ist. Pyrromethenbildung über eine durch Autoxydation entstandene Carbinolgruppe liegt sicher nicht vor.

Alle beschriebenen Umsetzungen des Tetramethylpyrrols, Ehrlich-Reaktion, Fichtenspan-Reaktion, Kupplungsreaktion, Farbstoffbildung mit β-Äthoxyacroleinacetal und Orthoameisensäureester verlaufen im Prinzip ganz gleichartig auch mit Phyllopyrrol. Die Bildung von Methen und Trimethin-Farbstoff wurde nur qualitativ geprüft. Man darf daher annehmen, daß die Reaktionsweise der beiden untersuchten Pyrrole typisch ist für Tetraalkylpyrrole, die somit eine Ausnahmestellung einnehmen. R. Willstätter und Y. Asahina[16]) betonen, daß Phyllopyrrol keine Fichtenspan- und Ehrlich-Reaktion geben soll und mit saurer Lösung von Diazoniumsalz keine Fällung zeige. Alle Reaktionen erfolgen noch deutlich langsamer als bei Tetramethylpyrrol, können aber nicht übersehen werden. Vermutlich haben alle früheren Autoren die zunächst nur geringen Farbreaktionen Verunreinigungen mit niederen Alkylpyrrolen zugeschrieben und daher unbeachtet gelassen.

Die Benzoylierungsreaktion des Phyllopyrrols wurde schon beschrieben.

Außer bei der Umsetzung mit Benzoylchlorid sind bisher in allen Fällen Abspaltungen α-ständiger Methylgruppen eingetreten. Wir fanden jedoch auch Reaktionen, die unter Bildung von N-Derivaten

[15]) Stabilisierung vgl. A. Treibs u. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **577**, 112 (1952).

[16]) Liebigs Ann. Chem. **385**, 194 (1911).

verlaufen, während sie mit den niederen Alkylpyrrolen, welche noch freie Methengruppen aufweisen, zu C-Derivaten führen.

Von A. Treibs und W. Ott[17]) waren so mit Phenylisocyanat Pyrrolcarbonsäure-anilide erhalten worden, während Tetramethylpyrrol das N-Carbonsäure-anilid lieferte, das auch als Harnstoffderivat aufgefaßt werden kann und beim Verseifen mit konz. Salzsäure wieder zum Ausgangsmaterial gespalten wird, während die C-Carbonsäure-anilide praktisch unverseifbar sind. Bei der Umsetzung von Pyrrolkalium mit Acetylchlorid erhält man N-Acetylpyrrol, während beim Kochen von Pyrrol mit Essigsäure oder Essigsäureanhydrid bei Alkylpyrrolen der Eintritt von α-Acetylgruppen beobachtet wurde[18]) [19]). Tetramethylpyrrol gibt mit siedendem Essigsäureanhydrid eine Acetylverbindung, die sich mit siedender Natronlauge und mit konz. Salzsäure wieder zum Tetramethylpyrrol spalten läßt, also wohl nur das N-Derivat sein kann. Eine Bildung von N-Acetylderivaten ist auch schon beim 3,4-Dimethyl-2,5-diäthylpyrrol[20]) sowie beim 2,3,4,5-Tetraphenylpyrrol[21]) beschrieben. Auch die Einwirkung von Chlorameisensäureester auf die Grignardsche Verbindung führt zum N-Derivat, während bei dieser Reaktion bei niederen Alkylderivaten in der Regel hauptsächlich Pyrrol-α-carbonsäureester und nur als Nebenprodukte die N-Derivate erhalten werden.

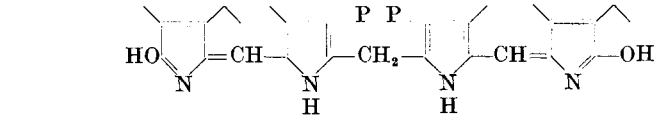
Die neuartigen Reaktionen von Tetraalkylpyrrolen sind sehr überraschend und scheinen in anderen Verbindungsklassen kaum Analogien zu haben, beweisen also wieder aufs neue eine gewisse Sonderstellung des Pyrrols. Eine Übertragung der Spaltreaktionen auf negativ substituierte Pyrrole, deren Reaktionsfähigkeit allgemein geringer ist, gelang bisher nicht. Die Befunde werfen neues Licht auf das chemische Verhalten des Bilirubins und seiner Derivate. Bilirubin und Mesobilirubin kuppeln bekanntlich mit Diazobenzolsulfonsäure und werden dabei zu Azofarbstoffen von Pyrromethenen gespalten[22]). Die Formelbilder des Mesobilirubins zeigen ganz deutlich, daß die beiden mittelständigen Pyrrolkerne als substituierte Tetraalkylpyrrole aufgefaßt werden können.

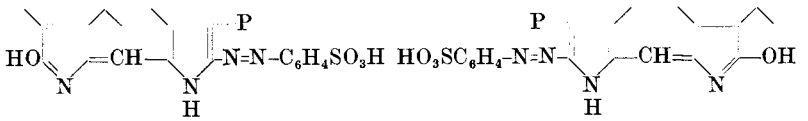
Die Leukoverbindungen der Bilirubinreihe erfüllen sogar die Ehrlichsche Reaktion; ihr Charakter als Tetraalkylpyrrol ist noch ausgeprägter.

---

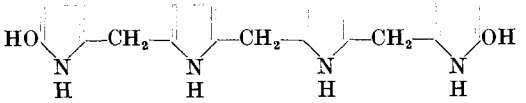
[17]) Liebigs Ann. Chem. **577**, 19 (1952).
[18]) G. Ciamician, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4200 (1904).
[19]) H. Fischer u. P. Viaud, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 196 (1931).
[20]) O. Piloty, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 489 (1910).
[21]) B. Oddo, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1020 (1910); Gazz. chim. ital. **42** (I), 727 (1912).
[22]) S. dazu H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols **2**, 1, S. 716 ff. (1937).

Diese Farbreaktionen, die die Konstitutionsaufklärung des Bilirubins erschwerten, finden somit ihre zwanglose Erklärung. Es





P = CH_2CH_2COOH



handelt sich nicht um eine Besonderheit der linearen 4-kernigen Pyrrole, sondern um eine allgemeine Reaktion der Tetraalkylpyrrole, wobei die Bilirubinoide nur einen Spezialfall darzustellen.

Wie mit Herrn A. Kuhn festgestellt wurde, lassen sich auch Leukoporphyrine zu Pyrrol-azofarbstoffen kuppeln, wie es auf Grund unserer Befunde zu erwarten war und worüber noch besonders zu berichten sein wird.

Da die vorliegenden Befunde im Gegensatz zu zahlreichen Angaben früherer Bearbeiter stehen und nur durch die Beobachtungen von H. Fischer und B. Walach[8]) eine Bestätigung erfahren, haben wir in Anbetracht ihrer theoretischen Bedeutung der Reindarstellung des Tetramethylpyrrols und Phyllopyrrols größte Sorgfalt gewidmet[23]). Tetramethylpyrrol wurde nach 3 grundsätzlich verschiedenen Methoden aus 6 verschiedenen Verbindungen, Phyllopyrrol nach einer Methode aus 2 Ausgangsstoffen dargestellt. Beide Verbindungen werden durch Hochvakuum-Sublimation ohne besondere Schwierigkeiten rein erhalten.

Für die Förderung unserer Arbeiten durch die Phrix-Werke A. G. möchten wir unseren ergebensten Dank aussprechen.

[23]) Vgl. die vorhergehende Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von 2,3,4,5-Tetramethylpyrrol

2,3,4-Trimethylpyrrol

Die Darstellung des 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-aldehyds geschieht nach H. Fischer u. Schubert[24]). Die weitere Verseifung, Decarboxylierung und Reduktion wird in einem Arbeitsgang als vereinfachtes Verfahren nach Wolf-Kishner durchgeführt, wobei die azeotrope Destillation mit dem drucklosen Verfahren in hochsiedenden Lösungsmitteln[25]) kombiniert wird. Die Anwesenheit von Wasser ist dabei nicht schädlich.

300 g Aldehyd werden mit 140 g Ätznatron, 100 g Hydrazinhydrat und 750 ccm Triäthylenglykol in einen 3 L V_2A-Stahltopf gebracht. Um starkes Schäumen zu verhindern, wird Silikon-Antischaummittel zugesetzt. Der Stahltopf wird mit einem Thermometer (im Schutzrohr) und einer Dephlegmatorkolonne versehen. Die Stopfen werden mit Wasserglas abgedichtet. Bei ungefähr 100° geht der Äthylalkohol über (Verseifung). Bei 110° destilliert das Wasser aus dem noch feuchten Gut über. Ab 135° wird das Destillat trüb, bei 140° setzt unter starkem Schäumen die Decarboxylierung ein. Ab 180° Beginn der azeotropen Destillation unter stetigem Eintropfen von Destillationswasser. Die Destillation dauert etwa 10 Stunden. Das gelbe Öl wird in etwas Äther aufgenommen und mit Pottasche getrocknet.

Sdp. 74—76°/14, fast farbloses Öl, das bald zu einer weißen Kristallmasse vom Schmp. 39° erstarrt. Ausbeute 108 g, 63% d. Th.

Die Darstellung des 2,3,4-Trimethyl-5-aldehyds geschieht nach H. Fischer u. B. Walach[26]) in mehreren kleinen Ansätzen (ungefähr 8—10 g).

Die Reduktion zum 2,3,4,5-*Tetramethylpyrrol* wird ebenso wie zuvor durchgeführt. Das Tetramethylpyrrol kristallisiert zum Teil schon bei der Darstellung im Kühler aus. Da es sehr luftempfindlich ist, wird ein Tropfen Hydrazinhydrat zum Destillat gegeben. Nach Aufnehmen in Äther, Trocknen mit Pottasche, Abdampfen bildet es perlmutterglänzende, schuppige Kristalle, die sofort unter Stickstoff in Ampullen eingeschmolzen und wenn nötig vor Verwendung im Hochvakuum sublimiert werden. Schmp. 110°. Ausbeute 17 g, 53%. In gleicher Weise wurde es auch aus 2,3,5-Trimethylpyrrol-4-aldehyd gewonnen.

Umsetzung von 2,3,4,5-Tetramethylpyrrol mit Benzoylchlorid

0,2 g 2,3,4,5-Tetramethylpyrrol werden mit einem Überschuß an Benzoylchlorid etwa 0,4 g in 20 ccm 4n-Natronlauge umgesetzt. Eine Viertelstunde wird kräftig geschüttelt. Dabei ballt sich das Reaktionsprodukt an der Oberfläche der Natronlauge in Form eines dunkel gefärbten Klumpens zusammen. Nachdem von dem Produkt abdekantiert ist, wird gründlich gewaschen und aus Methanol/Wasser mit Tierkohle umkristallisiert. Es entstehen gelblich gefärbte Kristalle, die sich durch Sublimation im Hochvakuum bei 120—140°/0,4 als farblose Prismen erhalten lassen. Schmp. 141°, Ausbeute 0,5 g, 90%.

II	$C_{22}H_{21}O_2N$ (331,4)	Ber.	C 79,78	H 6,35	N 4,22
IV, V	$C_{21}H_{19}O_2N$ (317,4)	»	» 79,52	» 6,02	» 4,42
VII	$C_{22}H_{19}O_2N$ (329,4)	»	» 80,32	» 5,78	» 4,27
		Gef.	» 79,34, 79,21	» 6,30, 6,53	» 4,49, 4,28

[24]) H. Fischer, Weiß u. Schubert, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1200 (1923).
[25]) A. Treibs u. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **577**, 105 (1952).
[26]) H. Fischer u. B. Walach, Liebigs Ann. Chem. **450**, 115 (1926).

Umsetzung der Benzoylverbindung mit Hydroxylamin

1 g (0,003 Mol) der Benzoylverbindung wird in 10 ccm Methanol gelöst und mit 0,8 g (0,012 Mol) Hydroxylamin-HCl und etwas Soda zum Sieden erhitzt. Nach 10 Min. setzt spontan Kristallisation ein. Die farblosen nadelförmigen Kristalle (VIII) werden abgesaugt und zeigen aus Alkohol umkristallisiert Schmp. 202°.

$C_{22}H_{27}O_4N_3$ (397,4)	Ber.	C 66,45	H 6,87	N 10,57
	Gef.	» 66,72	» 6,73	» 10,68

Umsetzung von 2,3,4,5-Tetramethylpyrrol mit β-Äthoxyacroleinacetal

Zu 1,23 g Tetramethylpyrrol in 6 ccm Äthanol wird 1 g β-Äthoxyacroleinacetal gegeben. Bei Zugabe von 1 ccm 40-proc. Perchlorsäure färbt sich die Reaktionslösung sofort intensiv violettstichig blau. Nach 12-stündigem Stehen bildet sich ein kristalliner Niederschlag, der sich bei Zugabe von etwa 1 ccm Wasser noch vermehrt. Die grauschwarzen Kristalle zeigen einen Schmp. von 254° u. Zers., Ausbeute etwa 200 mg.

Die HBr-Verbindung wurde auf die gleiche Weise dargestellt. Es waren ebenfalls grauschwarze Kristalle (XII) vom Schmp. 254—256° u. Zers.

$C_{17}H_{23}N_2Br$ (335,44)	Ber.	C 60,90	H 6,85	N 8,36
	Gef.	» 59,82	» 7,18	» 7,52

2,3,4,5-Tetramethylpyrrol-N-carbonsäure-anilid

Zu 0,4 g 2,3,4,5-Tetramethylpyrrol werden 0,5 g Phenylisocyanat gegeben. Die Reaktion setzt unter Erwärmen ein und nach kurzer Zeit beginnt das Reaktionsgemisch zu erstarren. Es wird mit Chloroform aufgekocht und heiß filtriert. Die Chloroformlösung wird eingedampft und die zurückbleibenden Kristalle werden aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Im Hochvakuum (0,2 mm) sublimiert die Substanz bei 180—200° (Bad) in langen farblosen Prismen vom Schmp. 192°. Ausbeute 0,4 g, 52%.

$C_{15}H_{18}N_2O$ (242,30)	Ber.	C 74,40	H 7,44	H 11,57
	Gef.	» 74,48	» 7,77	» 11,72

2,3,4,5,-Tetramethyl-N-acetylpyrrol

2,3,4,5-Tetramethylpyrrol werden in 20 ccm Essigsäureanhydrid und Zusatz von 2 Tropfen Perchlorsäure 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung färbt sich dunkelbraun. Nach Zusatz von 20 ccm Wasser fallen dunkel gefärbte derbe Kristalle aus. Diese werden aus Alkohol/Wasser mit Tierkohle umkristallisiert und im Hochvakuum (0,3 mm) sublimiert. Dabei erhält man sternchenförmig angeordnete farblose Kristalle vom Schmp. 59°. Ausbeute 600 mg, 77%.

$C_{10}H_{15}NO$ (165,22)	Ber.	C 72,69	H 9,09	N 8,50
	Gef.	» 72,61	» 9,19	» 8,64

2,3,4,5,-Tetramethyl-N-carbäthoxypyrrol

Zu 3,6 g Äthylmagnesiumbromid in 30 ccm abs. Äther werden 2,5 g 2,3,4,5-Tetramethylpyrrol gegeben und nach 1-stündigem Kochen 2,5 g Chlorameisensäureester langsam zugetropft. Nach weiterem 1-stündigen Erhitzen wird das Reaktionsgemisch mit NH_4Cl-Lösung zersetzt, mit Äther mehrmals ausgeschüttelt, i. V. eingedampft. Das zurückbleibende rötlichbraune Öl wird 90—100°/0,2 destilliert. Blaßgelbe Flüssigkeit, Ausbeute etwa 3 g, 80%.

$C_{11}H_{14}NO_2$ (192,20) Ber. N 7,46; Gef. N 7,76

Umsetzung von Phyllopyrrol mit Benzoylchlorid

Die Umsetzung geschieht wie beim Tetramethylpyrrol beschrieben. Dabei werden nach der Sublimation bei 150—170°/0,3 farblose Kristalle vom Schmp. 156° erhalten.

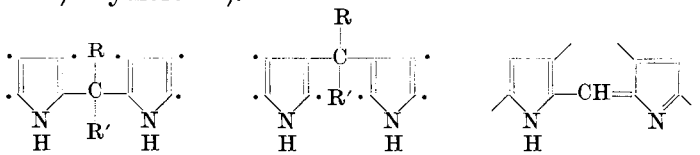
II	$C_{23}H_{23}O_2N$ (345,4)	Ber.	C 80,00	H 6,67	N 4,06
IV, V	$C_{22}H_{21}O_2N$ (331,4)	»	» 79,80	» 6,35	» 4,24
VII	$C_{23}H_{21}O_2N$ (343,4)	»	» 80,40	» 6,13	» 4,10
		Gef.	» 80,10	» 6,68	» 4,30

Über Cyclotrimethin-Farbstoffe der Pyrrol- und Indol-Reihe*) **)

Von *Alfred Treibs* und *Erwin Herrmann*

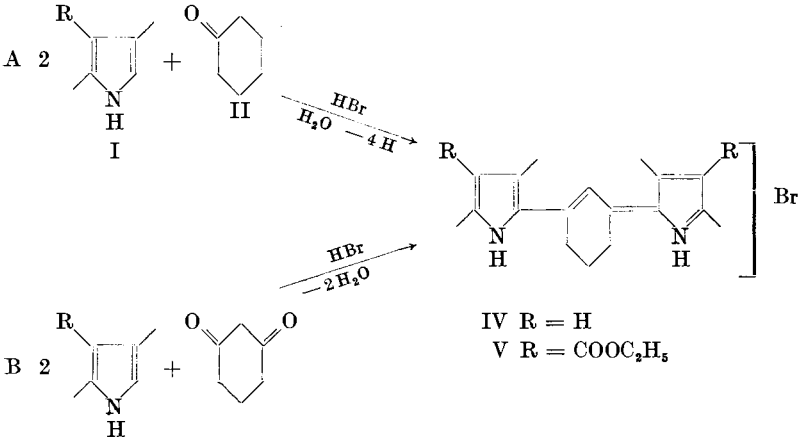
(Eingelaufen am 9. August 1954)

Pyrrole, die noch mindestens eine freie Methingruppe aufweisen, kondensieren sich ganz allgemein mit Aldehyden und Ketonen zu α- oder β-Dipyrrylmethanen. Diese farblosen Verbindungen sind gegen Oxydation stabil im Falle der Ketone, a und b, bei Aldehyden, a′ und b′ jedoch nur, wenn das zugrundeliegende Pyrrol negative Gruppen, wie Carbäthoxy- oder Acetylrest enthält. α-Dipyrrylmethane werden jedoch im Falle von Alkylpyrrolen durch Luft sehr leicht zu den braungefärbten Dipyrrylmethenen (III) (Pyrromethenen) oxydiert***).



a a′ R=H b b′ R=H III

Gelegentlich von Versuchen zur Darstellung von Pyrromethenen des Cyclohexanons wurden nun rotviolette Farbstoffe mit einem starken Absorptionsband beobachtet, wie es für Pyrroltrimethin-Farbstoffe charakteristisch ist.



IV R = H
V R = $COOC_2H_5$

*) Vorgetragen am 5. 3. 1954 auf der Tagung der Hans-Fischer-Gesellschaft in München.

**) I. Mitteilung über Pyrrolfarbstoffe.

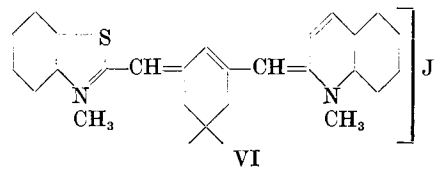
*** (Im Folgenden bedeuten Punkte am Pyrrolkern beliebige Substituenten, ein Strich Methyl).

Durch die Analyse und eine übersichtliche Synthese mit Dihydroresorcin nach B konnte der Beweis erbracht werden, daß tatsächlich Pyrroltrimethin-Farbstoffe (IV und V) vorliegen, deren Bildung mit Cyclohexanon nach A nur schwer verständlich ist.

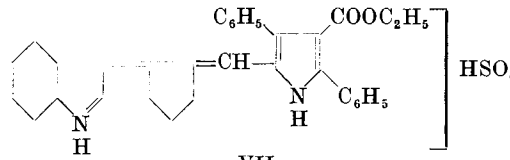
Die ersten Trimethin-Farbstoffe der Pyrrolreihe hatte W. König[1]) durch Umsetzung von Pyrrolen mit Äthoxyacroleinacetal, sowie Propargylaldehydacetal erhalten. M. Strell und W. Fühler[2]) konnten die Kondensation von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Pyrrolen zu α-Trimethinfarbstoffen als allgemeine Reaktion bestätigen.

A. Treibs und W. Ott gewannen so einige β-Trimethin-Farbstoffe[3]). Unsere Synthese mit Dihydroresorcin nach B ist ein Spezialfall dieser Bildungsweise von Trimethin-Farbstoffen.

Polymethin-Farbstoffe mit angegliedertem isocyclischem Ring sind nur in wenigen Fällen bekannt geworden. Eine Serie von derartigen Farbstoffen z. B. VI gewannen I. D. Kendall und F. P. Doyle[4]). A. H. Cook und I. R. Mayer[5]) erhielten VII.



VI



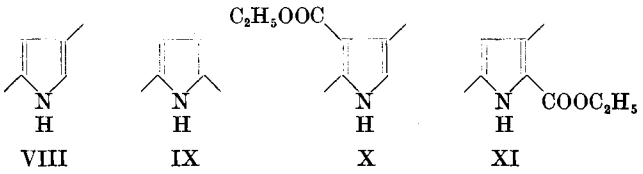
VII

Dort ist die Polymethinkette nur zum Teil in den carbocyclischen Ring eingebaut, während in unserem Fall die gesamte Trimethinkette dem carbocyclischen Ring mitangehört. Wir nennen daher die neue Farbstoffklasse Cyclotrimethine.

Die exakte Bezeichnung für IV ist dann 3,5,3′,5′-Tetramethyldipyrro-(2,2′)-hexacyclotrimethin-hydrobromid.

[1]) Angew. Chem. **38**, 743 (1925).
[2]) Dissertation W. Fühler, T. H. München 1949.
[3]) Liebigs Ann. Chem. **477**, 119 (1952).
[4]) Chem. Zbl. **1949**, I, 1322; Chem. Zbl. **1950**, I, 1307; Chem. Zbl. **1952**, 6479.
[5]) J. chem. Soc. [London] **1944**, 486.

Um den Geltungsbereich der Farbstoff-Synthese kennenzulernen, haben wir die Pyrrole VIII—XI zur Umsetzung mit Cyclohexanon



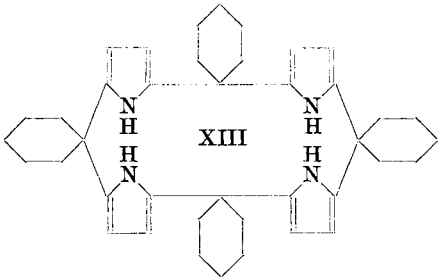
VIII IX X XI

und weiteren Ringketonen herangezogen und als Säuren außer HBr auch HCl, $HClO_4$, H_2SO_4, HNO_3 geprüft. In allen Fällen entstand Farbstoff, und zwar besonders leicht bei VIII und X, die mit der reaktionsfähigeren α-Stellung reagieren, etwas schwieriger verläuft die Reaktion mit IX, während die β-Stellung in XI die geringste Reaktionsfähigkeit aufweist. Die Art der Säure spielt keine wesentliche Rolle.

Mit den β-freien Pyrrolen IX und XI werden die β-Cyclotrimethinfarbstoffe wie XII erhalten, die den bekannten β-Pyrromethenen und offenkettigen β-Trimethin-Farbstoffen[3]) analog gebaut sind.

Das unsubstituierte Pyrrol gibt keinen Farbstoff; es konnte nur die bereits von W. Tschelinzew und B. W. Tronow[6]) beschriebene farblose Verbindung isoliert werden, die sie als zweifaches Dipyrrylmethan mit 8-Ring auffassen, die jedoch wohl besser dem bekannten Acetonpyrrol entsprechend als Porphyrinogen-Derivat (XIII) formuliert wird. Sie entsteht auch bei der Umsetzung von Pyrrolmagnesiumbromid mit Aceton. (Versuch von Frau H. Derra).

XII



XIII

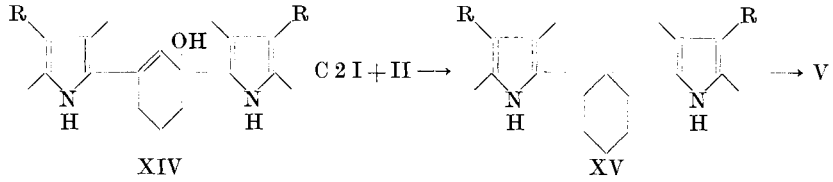
[6]) Chem. Zbl. **1923**, III, 1086; **1927**, I, 744; **1927**, III, 1696.

Diese abweichende Verhalten ist eine Folge der besonders großen Reaktionsfähigkeit des unsubstituierten Pyrrols.

Die Verbindung bildete beim Schmelzen neben Zersetzungsprodukten einen blauen Farbstoff, der jedoch nicht kristallisiert gefaßt werden konnte und keine Ähnlichkeit mit den Cyclotrimethin-Farbstoffen aufwies.

Verwendet man statt Cyclohexanon die Ringketone Cyclopentanon, Cycloheptanon, Cyclooktanon, so entstehen in voller Analogie zu IV und V Penta-, Hepta-, Okta-cyclotrimethin-Farbstoffe. O-Methylcyclohexanon gibt wahrscheinlich die ms-2-Methyl-derivate, wie aus der langwelligen Absorption der Farbstoffe zu folgern ist.

Behandelt man die alkohol. Lösung des Farbsalzes V mit Lauge, so tritt im ersten Augenblick nur eine geringe Farbveränderung ein, nach wenigen Sekunden wird die Lösung jedoch fast farblos. Die zunächst gebildete Farbbase ist also noch nachweisbar, aber sehr unbeständig und geht in die stabile isolierbare Carbinolbase XIV über. Es liegen also sehr ähnliche Verhältnisse vor, wie in der Reihe der Triphenylmethanfarbstoffe.



XIV XV

Auch von den anderen Farbstoffen lassen sich die kristallisierten Carbinolbasen isolieren.

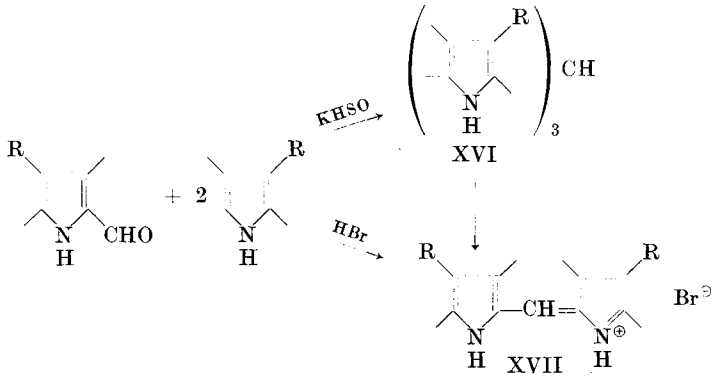
Der Reaktionsmechanismus der Farbstoffbildung ist nicht leicht zu erklären. Bei der Reaktion von Cyclohexanon mit 2 Molekülen des Pyrrols in Gegenwart von einer Spur Säure als Katalysator kann, wie bei anderen Ketonen auch, nach C das Dipyrrylmethan XV erhalten werden, das mit viel Säure in Gegenwart von Luftsauerstoff Farbstoff (V) bildet.

Das entsprechende Methan des Cycloheptanons wurde ebenfalls gewonnen. In Gegenwart von viel Säure läßt sich Methan XV nicht fassen, sondern nur der Farbstoff V.

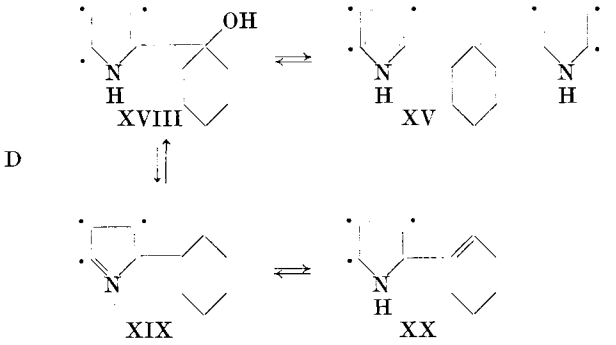
Diese Reaktion C weist Parallelen mit der Bildung von Tripyrrylmethanen (XVI) und Dipyrrylmethenen (XVII) auf[7]). Mit starker

[7]) H. Fischer u. H. Amann, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2319 (1923); s. auch H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. I, S. 383, 1934.

Säure wird XVI zu XVII gespalten und in Gegenwart von viel Säure bei der Kondensation unterbleibt die Bildung von XVI, und es entsteht direkt XVII.



Im Falle des Cyclohexanons ist ein Reaktionsgleichgewicht D anzunehmen:

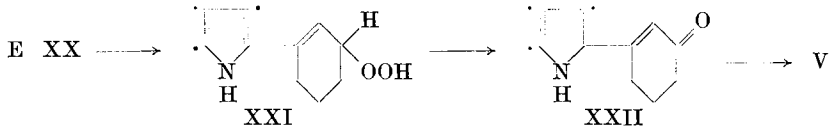


Das labile Carbinol XVIII konnte nicht nachgewiesen werden, im Gegensatz zu Formaldehyd, bei dem Carbinol isolierbar ist, kondensiert Cyclohexanon alkalisch nicht. Das Cyclohexenderivat XX ließ sich nicht fassen, da es anscheinend zu reaktionsfähig ist. Dagegen gelang die Isolierung des XX entsprechenden Derivates vom Cyclooctanon, das Cyclooctenopyrrol, sowie entsprechende Cyclohexenderivate der Indolreihe, die wir auf Grund ihrer Farblosigkeit entsprechend XX formulieren, während das Kondensationsprodukt von 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol mit β-Tetrolon, das braun gefärbt ist, entsprechend XIX als Pyrrolen-Verbindung aufzufassen ist.

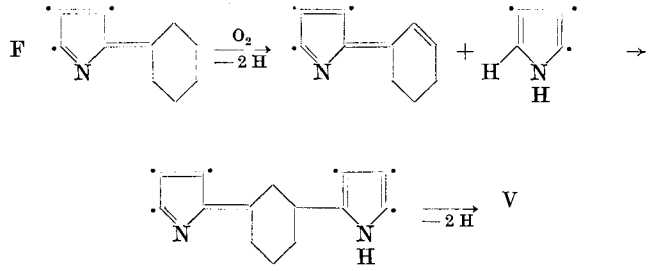
Die Reaktionsfolge nach D ist damit gut gestützt.

Die direkte Addition von Pyrrolen an Verbindungen des Typs XVIII oder XX in 3-Stellung des Cyclohexanringes kann ebenfalls nicht angenommen werden, da eine Aktivierung der 3-Stellung des Cyclohexan- bzw. Cyclohexenringes und des Pyrrols nicht zur Kondensation führen kann. Zahlreiche Pyrrolreaktionen werden durch saure Katalysatoren gefördert, eine Aktivierung des Pyrrolkernes kann durch die mesomeren Grenzformen des Pyrrols, sowie die tautomeren Formeln für die Salze verstanden werden, wobei eine RH-Addition an Doppelbindungen vorherrscht.

Die Annahme einer Autoxydation von XX in Allylstellung zum Peroxyd XXI gefolgt von Wasserabspaltung zum Keton XXII macht die Farbstoffbildung zwanglos verständlich. Die Reaktion E hat eine Parallele in der Bildung von α-Tetralon aus Tetralin nach H. Hock und W. Susemihl[8]). XXII muß als Zwischenprodukt der Reaktion B (S. 207) auftreten.



Aufschlußreich für den Reaktionsverlauf konnte noch die Umsetzung von △-2-Cyclohexenon sein, da auch eine Dehydrierung nach F, Addition von Pyrrol an die Doppelbindung und weitere Dehydrierung denkbar wäre.



Treffen jedoch die von uns vorgeschlagenen Reaktionen D und E zu, so muß sich Cyclohexenon anders verhalten. Bei der Umsetzung mit 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol ergab sich ein Farbstoff, der

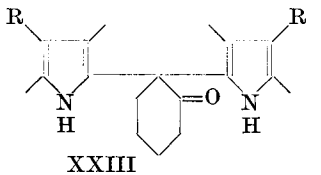
[8]) Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 61 (1933).

etwas abweichende Eigenschaften zeigte und anscheinend identisch ist mit einem aus 2-Bromcylohexanon gebildeten; er bedarf noch näherer Untersuchung. Keine Farbstoffbildung tritt ein mit der Cyclopentanon-3,4-dicarbonsäure, deren β-Stellungen zur Carbonylgruppe substituiert sind.

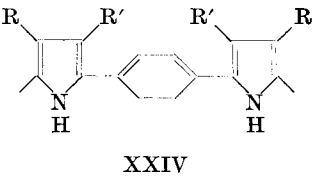
Die Farbstoffbildung ist bei cyclischen Ketonen bevorzugt, wobei das Cyclohexanon die größte Reaktionsfähigkeit aufweist. Man sollte erwarten, daß auch aliphatische Ketone die Reaktion zeigen würden. Wie auch Butyraldehyd bildet Methyläthylketon jedoch keinen Farbstoff; dagegen konnte bei höheren Ketonen am Beispiel des Stearylmethylketons das Auftreten von wenig Farbstoff festgestellt werden. Etwas bevorzugt sind offenbar 1,4-Dicarbonylverbindungen; Acetonylaceton, Lävulinsäureester, γ-Ketopimelinsäureester geben die Farbstoffreaktion ziemlich glatt, doch haben wir die Isolierung der Farbstoffe noch nicht durchgeführt.

Bei den Bemühungen den Reaktionsmechanismus unserer Cyclotrimethin-Farbstoff-Synthese zu klären, haben wir auch an eine Dehydrierung der Cycloketone, bzw. der Kondensationsprodukte von Pyrrolen mit Cycloketon in β-γ-Stellung gedacht, vgl. F. Für eine derartige Dehydrierung lassen sich allerdings Analogien nicht beibringen. Eine Verbindung, wie sie nach Schema F entstehen sollte, könnte bei der Umsetzung mit Cyclohexenon direkt gebildet werden. Cyclohexenon gibt jedoch, wie bereits erwähnt, einen abweichenden Farbstoff. Aliphatische α-β-ungesättigte Aldehyde und Ketone geben jedoch überraschenderweise ganz allgemein Trimethin-Farbstoff, worüber wir in einer folgenden Arbeit berichten. Die Tendenz zur Bildung der Dipyrrylmethin-Farbstoffe ist demnach besonders groß.

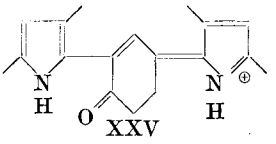
In gewissen Fällen unterbleibt ihre Bildung jedoch oder es stellen sich Ausweichreaktionen ein. So konnten wir mit Cyclohexandion-(1,2) bei der Einwirkung von 2,4-Dimethylcarbäthoxypyrrol nur die Bildung von wenig Farbstoff und in der Hauptsache die des



XXIII



XXIV



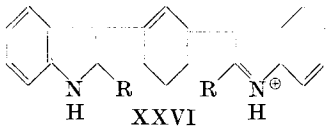
XXV

Dipyrrylmethan-Derivates XXIII feststellen, während 1,4-Cyclohexandion ein schwach gelbes Kondensationsprodukt ergab, dem auf Grund der Analyse und der Farbe nur die Konstitution als Cyclohexadien-Derivat XXIV zugeschrieben werden kann. Auch in der Indolreihe erhielten wir ganz entsprechende Verbindungen.

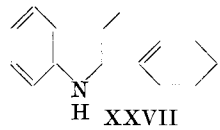
Mit den reaktionsfähigeren Alkylpyrrolen werden jedoch Farbstoffe gebildet. Aus Cyclohexandion-(1,2) und 2,4-Dimethylpyrrol wurde in sehr geringer Menge ein Trimethin-Farbstoff erhalten, dem wohl die Konstitution XXV zukommt, während das Cyclohexandion-(1,4) ein Farbstoffgemisch bildete.

Zum Vergleich haben wir auch einige Reaktionen mit Indol und Derivaten durchgeführt, wobei sich herausstellte, daß in diesem Fall große Analogien zu den Reaktionen in der Pyrrolreihe bestehen.

Indol und α-Methylindol reagieren mit Cyclohexanon in vollkommen gleicher Weise wie die Pyrrole. Beim Indol ist bekanntlich im Gegensatz zum Pyrrol die β-Stellung reaktionsfähiger. Man gewinnt die Farbstoffe vom Typ XXVI, die als Indol-β-hexacyclotrimethin-Farbstoffe anzusprechen sind. Im Falle des α-Methylindols haben wir denselben Farbstoff erwartungsgemäß auch nach der übersichtlichen Reaktion mit Dihydroresorcin dargestellt. Auch Cyclopentanon liefert die entsprechenden Indol-pentacyclotrimethin-Farbstoffe.



XXVI

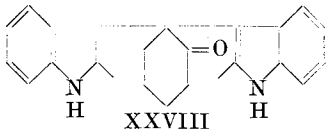


XXVII

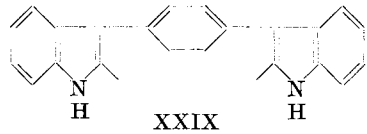
Abweichend verhält sich β-Methylindol. Trotz langer Reaktionszeit konnte mit Cyclohexanon und Cyclopentanon Farbstoff nur spurenweise beobachtet werden, als Reaktionsprodukte wurden jedoch die farblosen Cyclohexen (XXVII)- und Cyclopenten-Derivate erhalten, die der Verbindung XX der Pyrrolreihe entsprechen.

Man muß also wohl annehmen, daß in bestimmten Fällen die Autoxydation des ungesättigten Pyrrol- bzw. Indol-substituierten Ringes gehemmt ist, wobei im ersten Falle die Ringgröße, im zweiten der Substituent den entscheidenden Anteil hat.

Im Falle des Cyclohexandions-1,2 und -1,4 gab α-Methylindol die Diindolyl-Derivate XXVIII und XXIX.

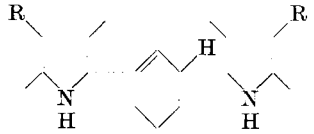


XXVIII



XXIX

Die Cyclotrimethin-Farbstoffe der Pyrrol- und ebenso auch die der Indol-Reihe lassen sich leicht zu Leukoverbindungen reduzieren. Das gelingt bereits mit Zinkstaub und Alkohol. Aus V entsteht die gut kristallisierte, farblose Leukoverbindung (XXX), die sehr autoxydabel ist und in Gegenwart von Säure rasch wieder in den Farbstoff übergeht.



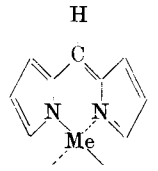
XXX

Die Leukoverbindungen von XXVI und dem entsprechenden Cyclopenten-Derivat konnten ebenfalls kristallisiert dargestellt werden. Sie sind auch sehr autoxydabel, wobei sich das Cyclopentenderivat durch die größere Reaktionsfähigkeit auszeichnet.

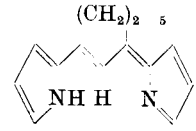
Die Pyrromethane gemäß Formel a', b' (S. 207) sind Leukoverbindungen von Pyrromethenen. Wie bereits erwähnt, sind sie im Fall der Alkylsubstitution sehr autoxydabel, werden jedoch durch negative Gruppen am Pyrrolkern stabilisiert. Durch Oxydationsmittel werden auch die stabilen Pyrromethane zu den Methenen oxydiert[9]). Die Reduktion von Pyrromethenen zu den Methanen gelang H. Fischer und H. Amann[7]) mit Platin und Wasserstoff. Das Pyrromethen des 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrols wird, wie wir jetzt fanden, durch Zink und Alkohol nicht reduziert, jedoch mit Zink und Eisessig in alkoholischer Lösung in das Pyrromethan übergeführt, während Zink und Salzsäure langsamer reduzieren.

Versuche durch katalytische Hydrierung eine Tetrahydroverbindung von V zu gewinnen, hatten noch kein klares Ergebnis.

Die Pyrrolcyclotrimethin-Farbstoffe bilden keine Metallkomplexe, im Gegensatz zu den Pyrromethenen. Auch die offenkettigen Pyrrotrimethine geben, wie wir feststellten, keine Komplexe. Das Verhalten läßt sich am Modell leicht verstehen, da bei den Pyrro-



XXXI



XXXII

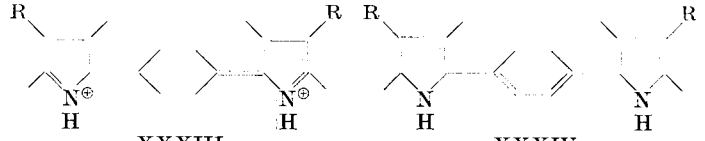
[9]) Vgl. H. Fischer u. H. Orth, die Chemie des Pyrrols, Bd. I, S. 334, 1934.

methenen die beiden N-Atome einander nahe stehen[10]) und die Ausbildung von 6-Ringen zulassen (XXXI).

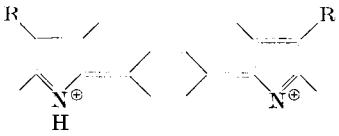
Bei Pyrrocyclotrimethinen, die unabhängig von der Größe des isocyclischen Ringes im Trimethinbereich planar gebaut sind, erzwingt die *trans*-Verknüpfung an der Ringdoppelbindung einen großen Abstand der N-Atome entsprechend XXXII.

Die quantitative Ausmessung der Absorptionsspektren unserer neuen Farbstoffe haben wir durchgeführt, worauf später in größerem Rahmen eingegangen werden soll. Außer den Hauptbanden im Sichtbaren mit Extinktionskoeffizienten bis $\varepsilon = 10^5$ finden sich noch 2 schwache Banden im UV.

Das Dipyrryl-cyclohexadien (XXIV) schien uns geeignet die Existenzfähigkeit von Dipyrrolen-tetramethin-Farbstoffen zu prüfen, deren Bildung durch Oxydation möglich sein könnte. XXXIII sollte sich vielleicht zum (farblosen) Benzolderivat (XXXIV) stabilisieren, dagegen dürfte das durch weitere Dehydrierung gebildete chinoide System (XXXV) stabiler sein.



XXXIII XXXIV



XXXV

Es gelang tatsächlich, das Hexadienderivat in Alkohol- oder Eisessiglösung bei Gegenwart von Schwefelsäure mit Wasserstoffsuperoxyd zu einem tiefblauen Farbstoff zu oxydieren. Dieser ist allerdings sehr labil und wird durch Wasser bereits langsam entfärbt und durch mehr Superoxyd zu einem weinroten Farbstoff weiteroxydiert. Die Isolierung ist noch nicht gelungen, wir geben der Dipyrrolenchinon-Formulierung (XXXV) den Vorzug.

Der Kalle u. Co. A. G. danken wir ergebenst für die großzügige Förderung unserer Arbeiten.

[10]) C. Brunnings u. A. H. Corwin, J. Amer. chem. Soc. **64**, 593 (1942).

Beschreibung der Versuche

3,5,3',5'-Tetramethyl-4,4'dicarbäthoxy-dipyrryl-(2,2')-hexacyclotrimethin-bromid (V)

a) 1,7 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol wurden in Alkohol gelöst, 0,50 ccm Cyclohexanon und 0,80 ccm konz. HBr zugegeben und in einer Kristallisierschale etwa 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich die Lösung über Gelb und Rot nach rotviolett verfärbte. Der in der Kälte ausgefallene Farbstoff wurde aus Alkohol umkristallisiert, mit Äther gewaschen und zur Analyse i. V. über P_2O_5 getrocknet. Nadeln mit blauviolettem Oberflächenglanz, löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform und Eisessig mit rotvioletter Farbe. Absorptionsmaximum: 574 mμ. Ausbeute 2,0 g, Schmp. 257°.

$C_{24}H_{30}O_4N_2 \cdot HBr$ (491,5)	Ber.	C 58,64	H 6,36	N 5,70	Br 16,26
	Gef.	» 58,32	» 6,17	» 6,07	» 16,23

b) Man löst 3,5 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol in Alkohol, versetzt mit 1,1 g Dihydroresorcin und 2 ccm konz. HBr und erwärmt 5 Min. auf dem Wasserbad. Von V wurden nach a) noch die Salze mehrerer Säuren dargestellt. Als Analysenmethode bewährte sich die Titration mit n/10 oder n/100-NaOH, wobei der Trimethin-Farbstoff selbst als Indikator dient. Da der Farbumschlag nach Gelborange und das Verschwinden des Absorptionsbandes mit dem Taschenspektroskop festzustellen ist, ergibt sich so leicht der Endpunkt.

Diese „Spektrotitration" bewährte sich allgemein bei vielen Pyrrolfarbstoffen.

In dieser Arbeit sind die durch Titration vorgenommenen Analysen durch Br', Cl' usw. gekennzeichnet.

Farbstoff	Kondensationsmittel	Max. mμ	Schmp.	Ber.	Gef.
$C_{24}H_{30}O_4N_2 \cdot HCl$	konz. HCl	577	235°	Cl' 7,95	8,63
$C_{24}H_{30}O_4N_2 \cdot HNO_3$	10-proc. HNO_3	576	205°	NO_3' 13,17	13,07
$C_{24}H_{30}O_4N_2 \cdot SO_4H$	2n-H_2SO_4	577	207°	SO_4'' 18,92	20,22
$C_{24}H_{30}O_4N_2 \cdot HClO_4$	7-proc. $HClO_4$	575	241°	ClO_4' 19,55	21,78

Carbinolbase von V (XIV)

58,1 mg Farbstoff-bromid wurden in 50 ccm Äthanol gelöst und mit 1,16 ccm 1/10n-NaOH titriert. Nach Zusatz von wenig Wasser kristallisierte die Carbinolbase in fast farblosen Prismen aus. In Alkohol löslich, nach Säurezusatz wieder Rotviolettfärbung. Ausbeute quantitativ, Schmp. 224°. Zur Analyse wurde i. V. über KOH getrocknet.

$C_{24}H_{32}O_5N_2$ (428,5)	Ber.	C 67,26	H 7,53	N 6,54
	Gef.	» 67,00	» 7,36	» 6,94

Leukobase von V

150 mg V wurden in 1 ccm Alkohol aufgeschlämmt, Zinkpulver im Überschuß zugegeben und auf dem Wasserbad bis zur Entfärbung erwärmt. Hierauf wurde von Zink abfiltriert, das Filtrat bis zur Trübung mit Wasser versetzt und die ausgefallene Substanz aus Alkohol-Wasser umkristallisiert, Ausbeute 70%. Farblose rhomboedrische Prismen vom Schmp. 218°, die sich in Alkohol farblos lösen. Nach

Säurezusatz tritt bereits in der Kälte sofort Autoxydation zum Farbstoff ein. Rascher erfolgt die Reoxydation nach Zusatz eines Oxydationsmittels, wie z. B. H_2O_2 oder $FeCl_3$.

$C_{24}H_{32}O_4N_2$ (412,6)	Ber.	C 69,86	H 7,82	N 6,79
	Gef.	» 69,91	» 8,07	» 6,96

Die Analyse stimmt besser auf eine Dihydroverbindung, jedoch kann ein Tetrahydroderivat auf Grund der Elementaranalyse nicht mit aller Sicherheit ausgeschlossen werden.

Hydrierung der Carbinolbase mit Raney-Nickel und Wasserstoff in siedendem Alkohol gab eine farblose Verbindung, die in Büscheln unregelmäßig begrenzter Blättchen vom Schmp. 194° kristallisierte. Sowohl die Verbindung vom Schmp. 194°, wie auch die mit Zink-Alkohol erhaltene vom Schmp. 218° wurden 2-mal hergestellt und zeigten beide Male gleiches Verhalten. Die Substanzen gaben jedoch keine Mischschmelzpunkts-Depression, gef. 204° und verhielten sich ähnlich bei der Reoxydation zum Farbstoff.

Die Leukobase vom Schmp. 218° gab dagegen mit der Carbinolbase starke Mischschmelzpunkts-Depression.

Verbindung vom Schmp. 194°

$C_{24}H_{32}O_4N_2$ (412,6)	Ber.	C 69,86	H 7,82	N 6,79
	Gef.	» 69,67	» 7,79	» 6,99

Stereoisomere Verbindungen können nicht vorliegen, da diese optische Antipoden wären.

3,5,3',5'-Tetramethyl-dipyrryl-(2,2')-hexacyclotrimethin-bromid (IV)

Darstellung analog V nach a) und b) aus 2,4-Dimethylpyrrol- und Cyclohexanon oder Dihydroresorcin.

Absorptionsmaximum: 567 mμ, Ausbeute 40%, Schmp. 230°.

$C_{18}H_{22}N_2 \cdot HBr$ (347,3)	Ber.	C 62,22	H 6,67	N 8,07	Br' 22,98
	Gef.	» 62,18	» 6,69	» 7,98	» 22,22

$C_{18}H_{22}N_2 \cdot HClO_4$ Max. 570 mμ, Schmp. 224°,
ClO_4' Ber. 25,70 Gef. 27,05

3,5,3',5'-Tetramethyl-4,4'-dicarbäthoxy-dipyrryl-(2,2')-ms-2-methyl-hexacyclotrimethin-bromid.

Analog V mit 2-Methylcyclohexanon. Blaue Nadeln, löslich in Alkohol mit rotvioletter Farbe, Absorptionsmaximum 590 mμ, Schmp. 150°.

$C_{25}H_{32}O_4N_2 \cdot HBr$ (505,5) Ber. Br' 15,83, Gef. 16,30

3,5,3',5'-Tetramethyl-dipyrryl-(2,2')-ms-2-methyl-hexacyclotrimethin-bromid.

Analog IV mit 2-methylcyclohexanon. Blaue Nadeln, löslich in Alkohol mit rotvioletter Farbe, Absorptionsmaximum 575 mμ, Schmp. 180°

$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HBr$ (361,3) Ber. Br' 22,18, Gef. 22,75

2,5,2',5'-Tetramethyl-dipyrryl(3,3')pentacyclotrimethin-bromid

Darstellung analog V aus 2,5-Dimethylpyrrol und Cyclopentanon. Orangefarbene Nadeln. Absorptionsmaximum: 507 mμ.

$C_{17}H_{20}N_2 \cdot HBr$ (333,2) Ber. N 8,41 Gef. N 8,09

2,4,2',4'-Tetramethyl-5,5'-dicarbäthoxy-dipyrryl-(3,3')-hexacyclotrimethin-bromid (XII)

Darstellung analog V aus 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol und Cyclohexanon. Nadeln mit blauviolettem Oberflächenglanz. Löslich in Alkohol mit rotvioletter Farbe. Absorptionsmaximum: 583 mμ, Schmp. 258°.

$C_{24}H_{30}O_4N_2 \cdot HBr$ (491,5)	Ber.	C 58,64	H 6,36	N 5,70	Br' 16,26
	Gef.	» 58,71	» 6,50	» 5,64	» 15,50

Carbinolbase, fast farblose Nadeln, Schmp. 219° u. Zers.

3,5,3',5'-Tetramethyl-4,4'-dicarbäthoxy-dipyrryl-(2,2')-penta-cyclotrimethin-bromid

Analog V aus 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol und Cyclopentanon. Rote Nadeln vom Schmp. 330°. Absorptionsmaximum 530 mμ, Ausbeute 25%.

$C_{23}H_{28}O_4N_2 \cdot HBr$ (477,5)	Ber.	N 5,87	Br' 16,77
	Gef.	» 5,63	» 16,70
$C_{23}H_{28}O_4N_2 \cdot HCl$	Max. 530 mμ, Schmp. 315°,		
	Cl' Ber.	8,22	Gef. 8,67

Carbinolbase, fast farblose Nadeln, Schmp. 340° unscharf u. Zers.

3,5,3',5'-Tetramethyl-dipyrryl-(2,2')-pentacyclotrimethin-bromid

Analog aus 2,4-Dimethylpyrrol und Cyclopentanon. Absorptionsmaximum 520 mμ, Ausbeute 25%, Schmp. 310°.

3,5,3',5'-Tetramethyl-4,4'-dicarbäthoxy-dipyrryl-(2,2')-heptacyclotrimethin-bromid

Analog V aus 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol und Cycloheptanon. Nadeln mit blauviolettem Oberflächenglanz. Löslich in Alkohol mit rotvioletter Farbe. Absorptionsmaximum 574 mμ.

3,5,3',5'-Tetramethyl-dipyrryl-(2,2')-octacyclotrimethin-bromid

Analog V aus 2,4-Dimethylpyrrol und Cyclooctanon. Minimale Menge orangefarbener Nadeln. Löslich in Alkohol mit oranger Farbe. Absorptionsmaximum 500 mμ.

1,1-[3,5,3',5'-Tetramethyl-4,4'-dicarbäthoxy-dipyrryl-(2,2')]-cyclohexan (XV)

1,7 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol wurden in 3 ccm Alkohol gelöst, 0,5 g Cyclohexanon und 1 Tropfen HBr zugegeben und 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die in der Kälte aus der gefärbten Lösung ausgefallene farblose Substanz wurde aus Alkohol umkristallisiert und mit Äther gewaschen. Farblose Prismen, Ausbeute 2,5 g, Schmp. 177°.

$C_{24}H_{34}O_4N_2$ (414,5)	Ber.	C 69,53	H 8,27	N 6,76
	Gef.	» 69,51	» 8,10	» 6,97

1,1-[3,5,3',5'-Tetramethyl-4,4'-dicarbäthoxy-dipyrryl-(2,2')]cycloheptan

Darstellung analog aus 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol und Cycloheptanon. Farblose Prismen. Ausbeute 63%. Schmp. 207°.

$C_{25}H_{36}O_4N_2$ (428,5)	Ber.	C 70,07	H 8,47	N 6,54
	Gef.	» 70,13	» 8,68	» 6,78

2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-5-cyclooctено-(1)-pyrrol

1,67 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol und 0,63 g Cyclooctanon wurden in 3 ccm Alkohol gelöst, 1 ccm HBr zugegeben und 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt; wobei intensive, von etwas Cyclotrimethinfarbstoff herrührende Orangefärbung auftrat. Die in der Kälte ausgefallene Substanz wurde aus Alkohol umkristallisiert und mit wenig Äther gewaschen. Farblose Prismen, mäßig löslich in Alkohol und Äther, Ausbeute 500 mg, Schmp. 134°.

$C_{17}H_{25}O_2N$ (275,4)	Ber.	C 74,17	H 9,15	N 5,09
	Gef.	» 74,30	» 8,93	» 5,33

Kondensationsprodukt von 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol mit β-Tetralon

170 mg 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol wurden in 1 ccm Alkohol gelöst, 150 mg β-Tetralon und $^1/_2$ ccm HBr zugegeben und 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei trat Rotorangefärbung mit scharfem Absorptionsband im Orange auf, das von etwas Trimethinfarbstoff herrührte. Die nach Versetzen mit wenig Wasser ausgefallene Substanz wurde aus Alkohol umkristallisiert.

Braune Blättchen, mäßig löslich in Alkohol, Schmp. 131°.

$C_{19}H_{21}O_2N$ (295,4)	Ber.	C 77,26	H 7,17	N 4,74
	Gef.	» 77,21	» 6,86	» 5,02

1,1-[3,5,3',5'-Tetramethyl-4,4'-dicarbäthoxy-dipyrryl-(2,2')]-cyclohexanon-(2') XXIII

0,42 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol und 0,14 g Cyclohexandion-(1,2) wurden in 3 ccm Alkohol gelöst, 0,2 ccm konz. HBr zugegeben und 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei intensive Rotviolettfärbung mit scharfem Absorptionsband im Orange auftrat. Die nach Zusatz von Wasser ausgefallene, angefärbte Substanz wurde nach 2-mal. Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser völlig farblos erhalten. Farblose Nadeln, schwer löslich in Alkohol, unlöslich in Äther, Ausbeute 130 mg, Schmp. 221°.

$C_{24}H_{32}O_5N_2$ (428,5)	Ber.	C 67,26	H 7,52	N 6,54
	Gef.	» 67,19	» 7,43	» 7,00

1,4-[3,5,3',5'-Tetramethyl-4,4'-dicarbäthoxy-dipyrryl-(2,2')]-cyclohexadien-(1,3) (XXIV)

330 mg 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol und 60 mg Cyclohexandion-(1,4) wurden in 3 ccm Alkohol gelöst, 0,2 ccm HBr zugegeben und 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die beim Erkalten in Nadeln auskristallisierte schwach gelbgrüne Substanz wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Schwer löslich in Alkohol und Äther, Ausbeute 50 mg. Schmp. 268°.

$C_{24}H_{30}O_4N_2$ (410,5)	Ber.	C 70,21	H 7,37	N 6,83
	Gef.	» 69,57	» 7,23	» 6,64

1,4-[5,5'-Dimethyl-4,4'-dicarbäthoxy-dipyrryl-(2,2')]-cyclohexadien-(1,3)

Darstellung analog aus 2-Methyl-3-carbäthoxypyrrol und Cyclohexandion-(1,4). Schwach gelbe Nadeln. Ausbeute 85%. Schmp. 332°.

1,4-[3,5,3',5'-Tetramethyl-4,4'-dibenzoyl-dipyrryl-(2,2')]-cyclohexadien-(1,3)

Aus 2,4-Dimethyl-3-benzoylpyrrol und Cyclohexandion-(1,4). Orangefarbene Nadeln, löslich in Alkohol mit gelboranger Farbe, Ausbeute 20%.

$C_{32}H_{30}O_2N_2$ (474,6)	Ber.	N 5,90	Gef. N 5,95

3,5,3',5'-Tetramethyl-dipyrryl-(2,2')-ketohexacyclotrimethinbromid (XXV)

200 mg Cyclohexandion-(1,2) wurden in 3 ccm Alkohol gelöst, 0,4 ccm 2,4-Dimethylpyrrol und 0,5 ccm konz. HBr zugegeben und 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei intensive Rotviolettfärbung auftrat. Nach Versetzen mit wenig Wasser fiel wenig Farbstoff nach 3-tägigem Stehen aus. Braunrote Nadeln, löslich in Alkohol mit rotvioletter Farbe. Absorptionsmaximum 570 mμ. Ausbeute sehr mäßig.

$C_{18}H_{20}ON_2 \cdot HBr$ (361,3)	Ber.	N 7,75	Gef. N 7,78

Diindolyl-(3,3')-hexacyclotrimethin-bromid (XXVI)

Darstellung analog V aus Indol und Cyclohexanon oder Dihydroresorcin. Violette Nadeln vom Schmp. 252°, löslich in Alkohol mit rotvioletter Farbe. Absorptionsmaximum 562 mμ, Ausbeute 30%.

(2,2'-Dimethyl)-diindolyl-(3,3')-hexacyclotrimethin-bromid

Darstellung analog V aus α-Methylindol und Cyclohexanon oder Dihydroresorcin. Blättchen mit grünem Oberflächenglanz, löslich in Alkohol mit rotvioletter Farbe, Absorptionsmaximum 580 mμ, Ausbeute 35%, Schmp. 257°.

$C_{24}H_{31}N_2 \cdot HBr$ (419,4)	Ber.	C 68,72	H 5,53	N 6,68	Br' 19,05
	Gef.	» 68,78	» 5,67	» 6,76	» 18,70

Leukobase, mit Zinkstaub-Alkohol, farblose Prismen, Schmp. 232° u. Zers.

Diindolyl-(3,3'-)-pentacyclotrimethin-bromid

Darstellung analog Va aus Indol und Cyclopentanon. Rote Nadeln vom Schmp. 300° löslich in Alkohol mit orangeroter Farbe, Absorptionsmaximum 525 mμ, Ausbeute 20%.

(2,2'-Dimethyl)-diindolyl-(3,3')-pentacyclotrimethin-bromid

Darstellung analog Va aus α-Methylindol und Cyclopentanon. Rote Nadeln, mäßig löslich in Alkohol, Aceton und Chloroform mit roter Farbe; unlöslich in Äther und Wasser. Absorptionsmaximum 525 mμ, Ausbeute: 20%, Schmp. 330°.

$C_{23}H_{20}N_2 \cdot HBr$ (405,4)	Ber.	N 6,91	Br' 19,77
	Gef.	» 6,67	» 19,30

Carbinolbase, fast farblose Nadeln, Schmp. 305° u. Zers. Leukobase, mit Zinkstaub-Alkohol, fast farblose Prismen vom Schmp. 335° u. Zers.

[3-Methylindolyl-(2)]-cyclohexen-(1) (XXVII)

0,26 g β-Methylindol wurden in 1 ccm Alkohol gelöst, 0,1 ccm Cyclohexanon und 0,16 ccm konz. HBr zugegeben und $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, wobei intensive Blaufärbung auftrat. Die nach Zusatz von Wasser ausgefallene, angefärbte Substanz wurde nach Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser völlig farblos erhalten. Farblose Prismen, löslich in Alkohol und Äther, Ausbeute 120 mg, Schmp. 215°.

$C_{15}H_{17}N$ (211,3)	Ber.	C 85,26	H 8,11	N 6,63
	Gef.	» 84,69	» 8,16	» 6,40

[3-Methylindolyl-(2)]-cyclopenten-(1)

Aus β-Methylindol und Cyclopentanon, Ausbeute mäßig, Schmp. gegen 250°.

1,1[2,2'-Dimethyl-diindolyl-(3,3')]-cyclohexanon-(2) (XXVIII)

Aus α-Methylindol und Cyclohexandion-(1,2). Farblose Nadeln, Ausbeute 20%, Schmp. 175°.

$C_{24}H_{24}ON_2$ (356,4)	Ber.	C 80,86	H 6,79	N 7,86
	Gef.	» 80,72	» 6,88	» 7,91

1,4[2,2'-Dimethyl-diindolyl-(3,3')]-cyclohexadien-(1,3) (XXIX)

Darstellung analog XXIV aus α-Methylindol und Cyclohexandion-(1,4). Schwach gelbe Nadeln, Ausbeute 50%, Schmp. 261°.

$C_{24}H_{22}N_2$ (338,4)	Ber.	C 85,17	H 6,55	N 8,28
	Gef.	» 84,94	» 6,66	» 8,17

Die Konstitution der Isan- und Isanolsäure

Von *Artur Seher*

(Aus dem Institut für Pharmazie und Chemische Technologie der Universität Münster i. W.)

(Mit 6 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 6. August 1954)

Das Isano- oder Boleko-Öl ist das Samenöl eines in tropischen Gegenden gedeihenden Baumes, der als *Ongucea gore Engl.* oder *Ongecoa claineana Pier.* bezeichnet wird und zur Familie der *Oliniae* gehört. Das dunkelrote, dickflüssige, unangenehm riechende Öl ist bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, als deren Ergebnis die Auffindung und Abtrennung zweier bisher unbekannter Fettsäuren, einer festen Säure vom Schmp. 39—39,5°[1]), der Isansäure[2]), und einer flüssigen Säure, der Isanolsäure[3]), zusammengefaßt werden kann. Die Isansäure wurde von A. Steeger und J. van Loon durch oxydative Spaltung als Octadecaen-diin-säure erkannt, deren mögliche Konstitution die Formeln I und II wiedergeben.

I $CH_2{=}CH{-}(CH_2)_4{-}C{\equiv}C{-}C{\equiv}C{-}(CH_2)_7{-}COOH$

II $CH_2{=}CH{-}C{\equiv}C{-}(CH_2)_4{-}C{\equiv}C{-}(CH_2)_7{-}COOH$

Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Formulierungen gelang auch A. Castille[4]) nicht, der für die Säure wegen ihrer auffälligen Rotfärbung am Licht, den Namen Erythrogensäure vorschlug. Das von A. Steeger und J. van Loon sowie von A. Castille von dieser Säure übereinstimmend mitgeteilte UV-Spektrum läßt sich jedoch durch keine der beiden Formeln deuten.

Die von H. P. Kaufmann, J. Baltes und H. Herminghaus durch Gegenstromverteilung aus dem Öl isolierte Isanolsäure ist nach der Summenformel $C_{18}H_{26}O_3$ und dem Wasserstoff-Verbrauch bei der katalytischen Hydrierung eine Octadecaen-diin-ol-säure mit unbekannter Lage der Mehrfachbindungen. Die Verknüpfung der Hydroxyl-Gruppe wurde von P. Riley[5]) am C-Atom 8 gefunden, was auch H. P. Kaufmann und Mitarbeiter bestätigt fanden.

[1]) A. Steeger u. J. van Loon, Fette u. Seifen **44**, 243 (1937); **48**, 153, 253, 579, 606 (1941); Rec. Trav. chim. Pays-Bas **59**, 1156 (1940); **60**, 106, 342 (1941).

[2]) Die Namengebung erfolgte durch A. Hébert (acide isanique), Bull. Soc. chim. France (3) **15**, 942 (1896); C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **130**, 200 (1902).

[3]) H. P. Kaufmann, J. Baltes u. H. Herminghaus, Fette u. Seifen **53**, 537 (1951).

[4]) Liebigs Ann. Chem. **543**, 104 (1939); Fette u. Seifen **47**, 472 (1942).

[5]) J. chem. Soc. [London] **1951**, 1346.

Die Klärung der Konstitution dieser beiden Säuren ist im folgenden beschrieben.

Die für die Isansäure zur Diskussion stehenden Konstitutionsformeln unterscheiden sich durch die Anordnung der Mehrfachbindungen. Die Formel II zeichnet sich durch eine en-in-Konjugation aus, für die S. P. Lighthelm und H. M. Schwartz[6]) in der Ximeninsäure ein Analogon entdeckten. Nach Formel I besitzt Isansäure eine diin-Konjugation, die in natürlichen Fettsäuren bisher noch nicht aufgefunden wurde. Zum Studium der Eigenschaften solcher Säuren wurden konjugierte diin-Säuren synthetisiert. Hierzu diente der von C. Gläser[7]) erstmalig angegebene und schon von A. Baeyer[8]) auf Propargylsäure angewandte Weg der oxydativen Kondensation von ω-Alkin-säuren:

$$2\ HOOC\text{-}(CH_2)_n\text{-}C{\equiv}CH + {}^1/_2O_2 \longrightarrow HOOC\text{-}(CH_2)_n\text{-}(C{\equiv}C)_2\text{-}(CH_2)_n\text{-}COOH + H_2O$$

Die geringen Ausbeuten, die unter Verwendung von $K_3[Fe(CN)_6]$ als Oxydationsmittel erhalten werden, lassen sich steigern durch Überführung der Alkinsäuren in die ω-Brom-alkinsäuren durch Reaktion mit Hypobromit nach F. Straus[9]) und Umsetzung dieser mit kolloidalem Silber:

$$HOOC\text{—}C{\equiv}CH \longrightarrow COOC\text{—}H{=}C\text{—}Br \longrightarrow HOOC\text{—}(C{\equiv}C)_2\text{—}COOH$$

Diese zusätzliche Stufe der Halogenierung läßt sich aber umgehen, wenn die Oxydation mit Luft in Gegenwart von Kupfer-I-Verbindungen ausgeführt wird. Nach dieser Methode entsteht die Hexa-2,4-diin-1,6-disäure aus Propargylsäure in fast 50-proc. Ausbeute.

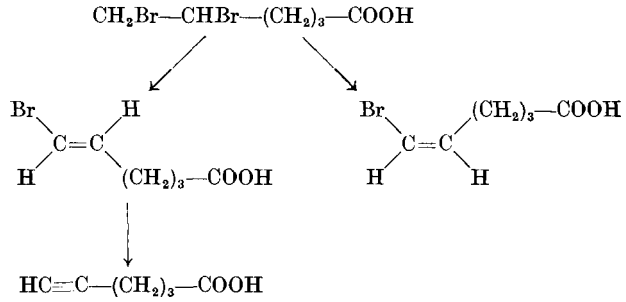
Der gleiche Umsatz, ausgeführt mit Pent-4-in-säure, die aus 4,5-Dibrom-valeriansäure durch HBr-Abspaltung erhalten wurde, liefert Deca-4,6-diin-1,10-disäure in einer Ausbeute von mehr als 65%. Bei der Sublimation dieser Säure im Hochvak. tritt — auch unter völligem Lichtausschluß — gegen 130° langsame Rotfärbung ein, die unter der UV-Lampe bereits bei Zimmertemperatur sofort erfolgt. Die neue Säure stimmt in diesen Eigenschaften und in ihrer Löslichkeit nicht mit der von E. Schjånberg[10]) als Deca-4,6-diin-1,10-disäure beschriebenen Verbindung vom Schmp. 50° überein.

[6]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 1868 (1950).
[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **2**, 422 (1869).
[8]) Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 674, 2270 (1885).
[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1868 (1930).
[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 2385 (1937); **71**, 569 (1938).

Die neue Säure nimmt bei der katalytischen Hydrierung 4 Mole Wasserstoff auf und geht dabei in Sebacinsäure über. Die Molekulargewichtsbestimmung ergibt ebenfalls den erwarteten Wert von 194. Die eingetretene Molekül-Verdopplung und die Konstitution der neuen Säure sind damit als gesichert anzusehen. Ihre Löslichkeit entspricht der der Hexa-2,4-diin-1,6-disäure, sie ist in Äther leicht und in Petroläther außerordentlich schwer löslich.

Die für die Darstellung des nächsten Gliedes dieser Reihe, der Dodeca-5,7-diin-1,12-disäure, notwendige Hex-5-in-säure ist von K. E. Schulte[11]) beschrieben worden. Es sollte jedoch versucht werden, diese Säure auch über die noch unbekannte 5,6-Dibromcapronsäure zu erhalten. Zur Gewinnung ist Hex-5-en-säure erforderlich, die auf verschiedenen Wegen synthetisiert werden kann. B. Helferich und Th. Malkomes[12]) beschreiben ihre Darstellung durch Umsetzung von ε-Amino-caprolactam mit salpetriger Säure und Wasserabspaltung aus der gebildeten 6-Oxy-capronsäure durch Destillation, die, wie gefunden wurde, besser bei Normaldruck vorgenommen wird. Bei dieser Wasserabspaltung bildet sich als Nebenprodukt das 6-Oxy-caprolacton, das durch Destillation nur unvollkommen entfernt werden kann, da sein Sdp. nur 3° unter dem der isomeren Hexensäure liegt.

Eine Abtrennung ist auch durch Behandlung mit milden Alkalien nicht möglich, da sich der Lacton-Ring außerordentlich leicht öffnet. Dieses unreine Produkt liefert beim Umsatz mit Brom nur ein flüssiges Dibromid, aus dem durch alkoholische Kalilauge in geringer Ausbeute 5-Hexin-säure entsteht. Wird jedoch die gut zugängige 4-Penten-säure über ihr Chlorid und Diazoketon zur 5-Hexen-säure verlängert, so wird durch Bromierung reine bei 45° schmelzende 5,6-Dibrom-capronsäure erhalten, aus der durch Abspaltung von Bromwasserstoff ein Gemisch von 5-Hexin-säure und 6-Brom-5-hexen-säure entsteht. Das Gemisch läßt sich durch Destillation trennen und liefert so reine 5-Hexin-säure vom Sdp. 118—120°/16.



[11]) Fette u. Seifen **54**, 616 (1952).
[12]) Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 703 (1922).

Es treten also hier bei der HBr-Abspaltung bereits die an der 10,11-Dibrom-undecansäure beobachteten Verhältnisse der *cis-trans*-Isomerie ausbeutevermindernd in Erscheinung.

Die Oxydation der 5-Hexinsäure mit Luft am Cu-I-Kontakt bei 50—55° lieferte in etwa 80-proc. Ausbeute die noch unbekannte Dodeca-5,7-diin-1,12-disäure, $HOOC \cdot (CH_2)_3 \cdot (C{\equiv}C)_2 \cdot (CH_2)_3 \cdot COOH$, in Form farbloser Prismen von Schmp. 142—143°, die sich unter Lichteinwirkung rasch rotviolett färben, wenn sie durch schnelles Abkühlen einer Lösung in heißem verd. Methanol gewonnen werden. Bei langsamem Abkühlen bilden sich nadlige Kristalle, die im Licht eine blaue Färbung annehmen.

Bei der katalytischen Hydrierung nimmt die Säure 4 Mole Wasserstoff auf und geht in Dodeca-1,12-disäure über, die bei 131—133° schmilzt. In der Literatur werden für diese Säure Schmp. zwischen 124 und 129° angegeben[13]). Durch Ozonspaltung lassen sich aus der diin-Säure 2 Mole Glutarsäure und 1 Mol Oxalsäure gewinnen, so daß die Konstitution als gesichert anzusehen ist.

Ebenfalls durch katalytische Oxydation mit Luft wurde aus der bekannten 10-Undecin-säure die Docosa-10,12-diin-1,22-disäure in 90-proc. Ausbeute erhalten. Bei der katalytischen Hydrierung entsteht unter Aufnahme von 4 Molen Wasserstoff eine Säure vom Schmp. 123—124°, die in ihren Eigenschaften mit der von L. Ruzicka, M. Stoll und H. Schinz[14]) beschriebenen Phellogensäure, $C_{22}H_{42}O_4$, übereinstimmt. Zur weiteren Prüfung der Konstitution wurde auch diese Säure einer Ozonolyse unterworfen, bei der neben 1 Mol Oxalsäure 2 Mole Sebacinsäure entstanden. Nach diesen Befunden ist die neue Säure vom Schmp. 119—120° als die gesuchte Docosa-10,12-diin-1,22-disäure anzusehen. Ihre Kristalle färben sich im Dunkeln langsam, im Licht schnell intensiv dunkelblau.

Die Eigenschaften der 4 synthetischen diin-Säuren wurden mit denen der Isansäure verglichen. Isansäure zeichnet sich durch ihre Lichtempfindlichkeit besonders aus. Sie geht unter Lichteinwirkung rasch in einen intensiv roten unlöslichen Körper über. Nachdem diese Lichtempfindlichkeit auch bei den synthetischen konjugierten diin-Säuren beobachtet wurde, kann diese Erscheinung nur eine Eigenschaft der konjugierten diin-Gruppe sein. Sie wurde auch an

[13]) M. Barrowcliff u. F. B. Power, J. chem. Soc. [London] **91**, 577 (1907); D. A. Fairweather, Proc. Roy. Soc. **46**, 71 (1926).

[14]) Helv. chim. Acta **11**, 1178 (1928).

anderen konjugierten Diinen aufgefunden, zuletzt von F. Bohlmann[15]) am Octa-3,5-diin-1,8-disäure-dimethylester. Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch gänzlich ungeklärt. Sie tritt an den kristallisierten Verbindungen mit großer Leichtigkeit auf. Die Schmelze der Isansäure oder eine Lösung der Hexa-2,4-diin-1,6-disäure färben sich bei 50-facher Expositionszeit noch nicht. Die Bildung der farbigen Produkte erfolgt also nur dann, wenn durch den Kristallverband eine bestimmte gegenseitige Fixierung der Molekeln gegeben ist. Dieser Einfluß der Kristallstruktur zeigt sich auch an der unterschiedlichen Farbkörper-Bildung bei den beiden Kristallarten der Dodeca-5,7-diin-1,12-disäure. Die Umwandlung erfolgt sowohl im Hochvakuum als auch unter Reinst-Stickstoff. Sie verbraucht also keinen Sauerstoff. Entsprechend fand auch A. Castille die Zusammensetzung des roten aus Isansäure erhaltenen Körpers mit der der Ausgangssäure übereinstimmend. Diese Beobachtung konnte an den synthetischen diin-Säuren bestätigt werden.

Die Reaktion schreitet jedoch nur soweit fort, wie die Lichtstrahlen das Präparat erreichen. Demgemäß überziehen sich die Kristalle an den bestrahlten Seiten mit einer farbigen Schicht, während die übrige Substanz unverändert bleibt. Es handelt sich also um eine energieverbrauchende Reaktion, die nur solange erfolgt, wie die Energie-Zufuhr anhält. Daher lag es nahe, die bisher nur mit dem Licht zugeführte Energie in Form von Wärme zur Verfügung zu stellen. Wird Deca-4,6-diin-1,10-disäure im Hochvakuum unter völligem Lichtausschluß auf 120—130° erhitzt, so tritt im Laufe einer halben Stunde Rotfärbung ein. Da das auf diese Weise erhaltene farbige Produkt die gleichen Eigenschaften besitzt, wie das im Licht gewonnene, so ist anzunehmen, daß der Bildungsmechanismus für beide Körper der gleiche ist. Lediglich wird im Falle der Wärmebehandlung die Energie der gesamten Substanz gleichmäßig zugeführt, wodurch die Färbung auch im Innern der Probe eintritt.

Die Umwandlungsprodukte der konjugierten Diine zeichnen sich außer durch ihre Eigenfarbe durch eine sehr geringe und unvollständige Löslichkeit aus. Um ihre Eigenschaften eingehender untersuchen zu können, wurde die einfachste zur Verfügung stehende Diacetylensäure, die Hexa-2,4-diin-1,6-disäure, im Licht in den Farbkörper umgewandelt. Diese Substanz ließ dabei den Vorzug erhoffen, daß unter der Annahme eines gleichartigen Umwandlungsmechanismus für alle Diine aus dieser Säure der nur durch Carboxyl-Gruppen substituierte Grundkörper für alle bisher beobachteten

[15]) Chem. Ber. **87**, 712 (1954).

Farbprodukte aus konjugierten Diacetylenen entstehen müßte. Um den Farbkörper rein zu erhalten, wurden die nicht umgesetzten Anteile der Ausgangssäure in Äther gelöst. Das Farbprodukt blieb als dunkel braunrote Masse amorph zurück. Beim Versetzen mit Alkohol tritt eine deutliche Farbänderung nach leuchtend Rot ein, und ein Teil der Substanz geht orangefarbig in Lösung. Durch Einengen können aus der Lösung gelbe und braune Kristallnadeln erhalten werden, die in Äther und Wasser unlöslich sind. Diese verminderte Löslichkeit gegenüber der Ausgangs-Substanz spricht für eine Vergrößerung des Molekulargewichtes. Hingegen bleibt die Löslichkeit in Alkali und die Größe der NZ (gef. 810; ber. 813) erhalten. In ihren chemischen Eigenschaften weichen Diacetylendicarbonsäure und ihr Photoprodukt ganz wesentlich voneinander ab. Während die Ausgangssäure von alkalischer Kaliumpermanganat-Lösung augenblicklich oxydiert wird, ist das Belichtungsprodukt in der Kälte dagegen vollkommen beständig. Durch katalytische Hydrierung wird Hexa-2,4-diin-1,6-disäure in Adipinsäure übergeführt. Die HJZ entsprach der Berechnung (gef. 745, ber. 736). Das farbige Produkt verbraucht unter den gleichen Bedingungen keinen Wasserstoff. Die JZ geht von 365 (ber. 369) auf 30 zurück. Es gehen also mit dem Auftreten der Farbe die Eigenschaften des hochungesättigten Charakters verloren.

Um den der umgewandelten Diacetylen-dicarbonsäure zugrunde liegenden Kohlenwasserstoff zu erhalten, wurde das Photo-Derivat durch mehrstündiges Erhitzen in Eisessig decarboxyliert, wobei es in einen farbigen Kohlenwasserstoff der Zusammensetzung $(C_4H_2)_n$ überging. Das abgespaltene CO_2 wurde aufgefangen und entsprach in seiner Menge der Berechnung. Diese Beobachtung beweist, daß die Photo-Reaktion eine Polymerisation ist, denn aus Diacetylendicarbonsäure entsteht bereits beim Kochen der wäßrigen Lösung CO_2 und Diacetylen, das sich durch seine Selbstentzündung an der Luft deutlich zu erkennen gibt. Dieses Gas konnte aus dem Photo-Produkt nicht erhalten werden. Der entstandene Kohlenwasserstoff $(C_4H_2)_n$ war jedoch nicht einheitlich. Durch Extraktion mit siedendem Eisessig ließ sich daraus eine kupferrote Verbindung abtrennen, die in kleinen Blättchen von metallischem Oberflächenglanz kristallisierte. Der Schmp. lag über 300°, das Molgewicht, nach Rast bestimmt, ergab 742. $(C_4H_2)_{15} = 751$. Aus dem Rückstand der Eisessig-Exstraktion wurde mit Dioxan eine amorphe Substanz vom Molgewicht 1496 abgetrennt. $(C_4H_2)_{30} = 1502$. Durch eine dritte mit Nitrobenzol ausgeführte Extraktion ließ sich eine dunkle Fraktion gewinnen, deren Molgewicht über 2000 lag. Der Extraktions-Rückstand war schwarzbraun und fluoreszierte purpurrot.

Die Absorptions-Spektren der löslichen Fraktionen zeigen im Sichtbaren ein schwaches Maximum, das mit zunehmender Molekülgröße nach Rot verschoben ist.

Tab. 1: Absorptions-Maxima der Kohlenwasserstoffe aus Poly-diacetylen-dicarbonsäure

Fraktion aus	Molgewicht	λ max.
Eisessig	750	485 mμ
Dioxan	1500	520 mμ
Nitrobenzol	üb. 2000	550 mμ

Den Verlauf der Absorptionskurven gibt Fig. 1 wieder.

Die Resistenz des Kohlenwasserstoff-Gemisches gegen Kaliumpermanganat und katalytisch erregten Wasserstoff, die aber gleichzeitig vorhandene Farbigkeit und Fluoreszenz machen es wahrscheinlich, daß die polymeren Kohlenwasserstoffe Systeme kondensierter aromatischer Ringe darstellen, zumal das Verhältnis von C : H wie 2:1 kaum eine andere Formulierung zuläßt, die mit den chemischen Befunden in Einklang zu bringen wäre. Diese Annahme erhält eine weitere Stütze dadurch, daß es gelang, aus dem Produkt durch Oxydation mit Chromsäure Phthalsäure zu erhalten, deren Bildung nur aus kondensierten Aromaten möglich ist.

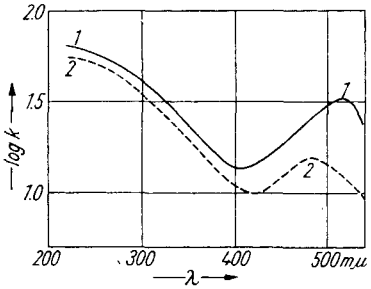
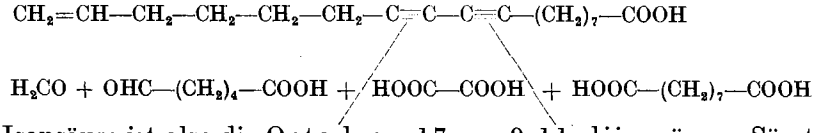


Fig. 1. Spektren der Kohlenwasserstoffe aus Poly-hexa-diin-disäure
1 Fraktion aus Eisessig, 2 Fraktion aus Dioxan

Vergleicht man diese Polymerisation der konjugierten Diine mit der Lichtempfindlichkeit der Isansäure, so wird für diese ebenfalls eine Konstitution als konjugierte diin-Säure wahrscheinlich. Zur endgültigen Klärung ihres Aufbaus wurde eine erneute Ozonspaltung durchgeführt. Nach den Versuchen von A. Castille entstehen bei der Ozonolyse Formaldehyd, Oxalsäure, Adipinsäure und Azelainsäure. Da Isansäure nach den Ergebnissen der katalytischen Hydrierung neben den beiden Dreifachbindungen eine Doppelbindung besitzen muß, muß bei der Spaltung des Molozonids zunächst neben Formaldehyd noch eine zweite Aldehyd-Gruppe gebildet worden sein, die in der Versuchsanordnung von Castille eine spätere Oxydation erfahren hat. Um diese zweite Carbonyl-Gruppe nachweisen zu können, wurde die Spaltung des Ozonids reduzierend vorgenommen. Danach enthielt das Reaktions-Gemisch Formaldehyd, Oxalsäure, Sebacinsäure und Adipin-aldehydsäure. Die

letztere ließ sich durch Überführen in das bekannte p-Nitrophenylhydrazon vom Schmp. 134°[16]) identifizieren. Die Konstitution der Isansäure ergibt sich nach diesen Versuchen eindeutig gemäß Formel I



Isansäure ist also die Octadeca-17-en-9,11-diin-säure. Sämtliche chemischen Eigenschaften der Verbindung stehen mit dieser Formulierung in bester Übereinstimmung[17]).

Die zweite für das Isanoöl spezifische Fettsäure liegt in der Isanolsäure vor. Nach den bisherigen Untersuchungen handelt es sich um eine Octadeca-en-diin-8-ol-säure mit unbekannter Lage der Mehrfachbindungen. Um ihre Stellung bestimmen zu können, war es zunächst erforderlich, die Säure einwandfrei von den anderen Fettsäuren des Isano-öls zu trennen. Aus den über die Zusammensetzung des Isano-öls gemachten Angaben[18]) geht hervor, daß die direkte Abtrennung aus dem Öl auf sehr große Schwierigkeiten stößt. Deshalb erschien es zweckmäßiger, die Isanolsäure nach R. V. Oppenauer[19]) zu oxydieren und die Ketosäure mit Girard-Reagens T[20]) umzusetzen. Hierzu wurden die Gesamtfettsäuren zunächst von den festen Säuren und dann durch Ausfrieren von der Hauptmenge Ölsäure und Linolsäure befreit. Der Rückstand ließ sich in die Methylester überführen, die zu 30% oxydiert werden konnten, ohne nennenswerte Verharzungen zu zeigen. Das Griard-Hydrazid wurde durch Verteilen zwischen Wasser und Äther abgetrennt, wobei allerdings seine emulgierenden Eigenschaften störend in Erscheinung traten. Durch Spaltung mit Salzsäure fiel der Ketosäureester als rotes Öl an und wurde nach Chromatographie an Al_2O_3 fast farblos erhalten. Nach der Ozonspaltung entstanden aus diesem Produkt Oxalsäure, Glyoxylsäure, Deca-3-on-1,10-disäure-10-methylester und n-Butyraldehyd. Bis auf den Ketodisäuremethylester waren die Substanzen bekannt, und ihre Identifizierung stieß auf keinerlei Schwierigkeiten. Der Ketoester stellte ein farbloses Öl dar, aus dem durch Umsatz mit Hydroxylamin das Oxim erhalten werden konnte. Die Analyse stimmte mit der Berechnung für $C_{11}H_{19}O_5N$ überein. Die nicht oximierte Säure ergab für NZ, VZ

[16]) C. Harries u. H. v. Splawa Neymann, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3557 (1908).

[17]) A. Seher, Fette u. Seifen **54**, 544 (1952); diese Konstitution wurde nach Veröffentlichung vorstehender Arbeit durch Synthese bestätigt: H. K. Black u. B. C. L. Weedan, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1785.

[18]) A. Seher, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. im Druck.

[19]) Rec. Trav. chim. Pays-Bas **56**, 137 (1937).

[20]) Helv. chim. Acta **19**, 1095 (1936).

und Mol-Gewicht Werte, die mit der Erwartung übereinstimmten. Als β-Ketosäure liefert sie eine intensive $FeCl_3$-Reaktion. Ferner bildet sie eine in Benzol lösliche grüne Kupferverbindung, die nach G. Combes[21]) für β-Ketosäuren spezifisch ist.

Aus diesen Spaltstücken folgt für die Konstitution der Isanolsäure die einer Octadeca-14-en-10,12-diin-8-ol-säure:

$$CH_3—(CH_2)_2—CH=CH—C\equiv C—C\equiv C—CH_2—CH(OH)—(CH_2)_6—COOH$$

$$HOOC—CH_2—CO—(CH_2)_6—COO—CH_3 \text{ (Halbester der Keto-dicarbonsäure)}$$

Die Isanolsäure enthält also eine durchgehende Konjugation der Mehrfachbindungen. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit dem UV-Spektrum.

UV-Spektren der diin-Säuren

Die Spektren von konjugierten Poly-acetylenen sind besonders von F. Bohlmann[22]) eingehend untersucht worden und zeigen Regelmäßigkeiten, wie sie ähnlich von den Polyenen bekannt sind. Während bei diesen auch das Dien in die Reihe der Betrachtungen eingeschlossen werden kann, weichen die Spektren der Diine in ihrem Charakter von denen der tri- und poly-konjugierten Verbindungen ab. Diese Abweichung wurde erst verhältnismäßig spät erkannt und veranlaßte I. Heilbron[23]), alle früheren Angaben über den Chromophor —$(C\equiv C)_2$— in Zweifel zu setzen. Die Ursache dieser Unsicherheit konnte in den folgend beschriebenen Versuchen aufgefunden werden. Die Deutung des chemischen Ablaufs steht jedoch noch aus.

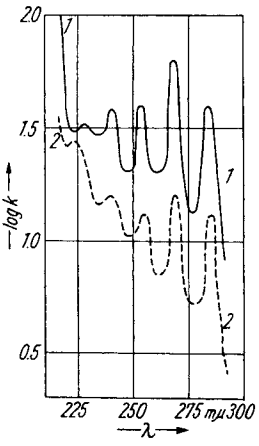


Fig. 2. UV-Spektrum von Isano-öl (Kurve 1) und Isansäure (Kurve 2) nach A. Castille

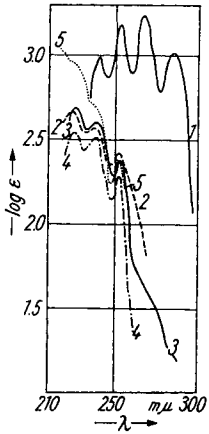
Das von A. Castille für Isano-öl und Isansäure angegebene Spektrum ist in Fig. 2 dargestellt.

Von den Spektren der synthetischen diindi-Säuren (Fig. 3) zeigt mit dem der Isansäure nur das der Hexa-2,4-diin-1,6-disäure befriedigende Übereinstimmung.

[21]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **105**, 870 (1887).
[22]) Angew. Chem. **65**, 385 (1953).
[23]) J. chem. Soc. [London] **1952**, 1998.

Fig. 3. UV-Spektren von diin-di-Säuren

1 Hexa-2,4-diin-1,6-disäure
2 Deca-4,6-diin-1,10-disäure
3 Docosa-10,12-diin-1,22-disäure
4 Dodeca-5,7-diin-1,12-disäure
5 Octa-3,5-diin-1,8-disäuremethylester n. F. Bohlmann



In dieser Säure (Abb. 3, Kurve 1) liegt als Chromophor jedoch die Konjugation — CO · C≡ C · C≡C · CO — vor, die für Isansäure nicht in Betracht kommt. Die ungestörte diin-Konjugation zeigt nur 3 Maxima, die in den reinen Verbindungen 2,3 und 4 besonders ausgeprägt, in Kurve 5 nur angedeutet sind. In ihrem Verlauf gleichartige Spektren wurden inzwischen von E. R. H. Jones[24]) an anderen Diinen gemessen. Die erzielte Übereinstimmung der Extinktionen ist so groß, daß die vorliegenden Kurven als die der reinen Diine angesehen werden können.

Bei Durchführung dieser Untersuchungen wurde beobachtet, daß auch Lösungen der diin-Säuren gegen ultraviolettes Licht empfindlich sind. Zwar treten hierbei zunächst keine farbigen Produkte auf, doch sind die erhaltenen Spektren nur unter Verwendung jeweils frisch bereiteter Lösungen reproduzierbar, da sich die Spektren der vorbelichteten Lösungen während der Aufnahme verändern. Die eintretenden Änderungen sind aber sehr aufschlußreich. Sie wurden an der besonders leicht zu reinigenden Docosa-diin-disäure ausführlich untersucht. Das Spektrum der reinen Säure ist in Abb. 4, Kurve 1 nochmals zum Vergleich wiedergegeben. Bereits nach 15 Min. verändert sich der absteigende lang-

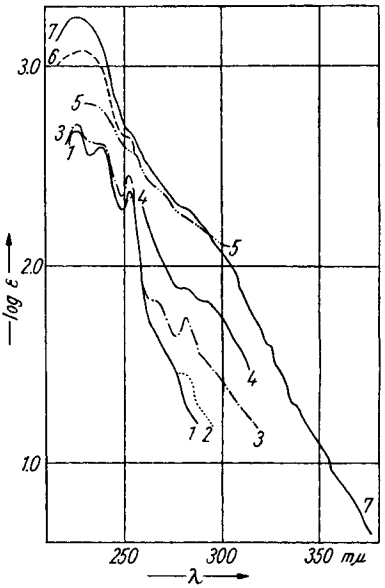


Fig. 4. Spektrale Veränderungen der Docosa-diin-disäure im ultravioletten Licht

1 reine Säure
2 nach 15 Min. Belichtung
3 » 135 » »
4 » 210 » »
5 » 330 » »
6 » 600 » »
7 isolierter Farbstoff

[24]) J. chem. Soc. [London] **1952**, 1998.

wellige Ast zur Kurve 2. Bei weiterer Belichtung wird ein neues Maximum bei 282 mμ ausgebildet, und es deutet sich ein weiteres Maximum bei 268 mμ an, während im Kurzwelligen das Minimum bei 233 mμ langsam aufgehoben wird.

Nach etwa 2-std. Belichtung sind also zu den ursprünglich vorhanden gewesenen 3 Maxima (227, 238, 253) noch zwei weitere Maxima (268, 282) hinzugekommen. Die Lage dieser Maxima stimmt mit den für die Isansäure angegebenen (227, 240, 253, 267, 282) gut überein. Bei weiterer Belichtung der Säure (Kurven 4—6) verschwindet die Aufspaltung der Absorption, und es wird eine Kurve (6) erhalten, die mit dem ultravioletten Teil der Absorption des farbigen Polymerisates (7) ziemlich übereinstimmt.

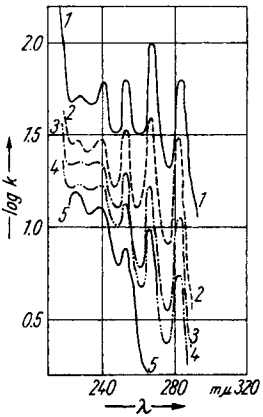


Fig. 5. UV-Spektren von Isansäure verschiedener Reinheit
1 Isano-öl
2 bis 4 Isansäure
5 Docosa-diin-disäure

Die Lösung der Docosa-diin-disäure war nach der etwa 10 Std. währenden Belichtung gelb und hinterließ ein ebenso gefärbtes Öl, das im Laufe einiger Tage unter Blaufärbung fest wurde.

Diese bisher nicht beachtete Eigenschaft der Diine erklärt die Unterschiede in früheren Spektral-Angaben. Sie legt ebenfalls die Vermutung nahe, daß die zur Ausmessung des Spektrums verwendete Isansäure nicht ausreichend gereinigt gewesen ist. Diese Annahme wird durch die Spektren der Fig. 5 bestätigt.

Die in bekannter Weise isolierte und bis zum Schmp. 39—39,5° umkristallisierte Isansäure liefert das Spektrum 2. Nach jeweils 3-maligem Umkristallisieren, erst aus Alkohol und dann aus Petroläther, wurden die Kurven 3 und 4 erhalten. Kurve 5 stellt ein reines Diin dar. Die Gegenüberstellung zeigt, daß das Spektrum mit zunehmender Reinheit — der Schmp. steigt bei dieser Manipulation noch um 4° über den in der Literatur angegebenen Wert auf 42 bis 43° — sich mehr und mehr dem der Docosa -diin-disäure nähert und sich dabei in der Extinktions-Verteilung immer stärker vom Spektrum des Isano-öls (1) entfernt.

Das durch oftmaliges Umkristallisieren gewonnene reinste Präparat (4) besaß nach der HJZ von 458 (ber. 464) einen Reinheitsgrad von etwa 98—99%. Die letzten etwa 2-proc. Beimengungen konnten auch nicht durch Adsorption an Kohle, Aluminiumoxyd oder Silicagel entfernt werden. Dagegen ließ sich beobachten, daß derart gereinigte Präparate nach Aufbewahrung im verschlossenen Gefäß unter Licht und Luftausschluß nach 1—2 Tagen nur noch

einen Reinheitsgrad von 92—93% besaßen und Spektren lieferten, die den Kurven 2 oder 3 entsprachen. Da dieser Effekt wiederholt am gleichen Präparat zu beobachten war, muß angenommen werden, daß sich die „Verunreinigung" aus der Isansäure selbst bildet.

Da die reinen Diacetylen-Derivate nur eine sehr geringe Absorption zeigen ($\varepsilon = 150$—500), die Verunreinigung jedoch eine schätzungsweise 70—100 mal größere Extinktion besitzt, ist bei einem Mischungsverhältnis 100 : 1 die Größe der Absorption beider Verbindungen etwa gleich. Auf diese extremen Verhältnisse stieß auch P. Riley[25]) während seiner zu gleicher Zeit über den selben Gegenstand ausgeführten Arbeiten.

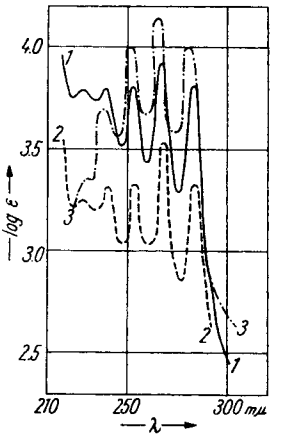


Fig. 6. UV-Spektren von Isanolsäure (1), Isano-öl (2), Propenyl-diacetylen (3)

Die Messungen haben gezeigt, daß sowohl die für Isansäure in der Literatur angegebenen wie die hier mitgeteilten Spektren keine reinen Isansäure-Spektren sind. Die Beobachtungen stehen jedoch mit den chemischen Untersuchungen in Einklang. Weiter geht aus den Spektral-Studien hervor, daß das Spektrum des Isano-öls durch dessen Hauptfettsäure, die Isanolsäure, seinen Charakter erhält.

Das UV-Spektrum der Isanolsäure ist in Fig. 6, Kurve 1 mit dem Spektrum des Öles (2) verglichen. Die große Ähnlichkeit der beiden und das mit der Reinigung verbundene Ansteigen der Extinktion sind eine weitere Bestätigung für diese Beobachtung.

Die sich aus dem Abbau der Säure ergebende chromophore Gruppe ist eine en-diin-Konjugation. Ein einfacher Vertreter dieser Verbindungen ist das Propylen-diacetylen, dessen Spektrum[26]) in Kurve 3 abgebildet ist. Die Hauptmaxima stimmen sowohl in der Lage als auch in der Extinktionsverteilung mit der Isanolsäure recht gut überein.

Dem Direktor des Instituts, Herrn Prof. Dr. H. P. KAUFMANN, danke ich für das mir jederzeit entgegengebrachte Wohlwollen und die Förderung meiner Arbeiten. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Stifterverband der chemischen Industrie danke ich für die Gewährung eines Stipendiums, Herrn Dr. F. VOLBERT für die Ausmessung der UV-Spektren.

[25]) Privatmitteilung an E. R. H. Jones, s. Fußnote [24]).
[26]) J. B. Armitage u. a., J. chem. Soc. [London] **1952**, 1998.

Beschreibung der Versuche

Hexa-2,4-diin-1,6-disäure

Die Propargylsäure wurde nach den Angaben von A. Baeyer[27]) dargestellt. Aus 50 g Dibrom-bernsteinsäure wurden 22 g (79%) Acetylendicarbonsäure-monokaliumsalz erhalten und daraus 6,8 g (53%) Propargylsäure vom Sdp. 75°/18.

a) 1,5 g Propargylsäure lieferten beim Umsatz mit KOBr entsprechend der Angabe von F. Straus[28]) 2,1 g Brom-propiolsäure. Diese wurden in wenig Wasser gelöst und unter kräftigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 3 g „Argentum colloidale DAB VI" (70% Ag) in 15 ccm Wasser versetzt. Nach 3-stündigem Rühren erfolgte Aufarbeitung gemäß der Vorschrift von A. Baeyer. Ausbeute 0,3 g (31%).

b) 2 g Propargylsäure und 5 g NaOH in 50 ccm Wasser gelöst und auf 40° erwärmt, wurden unter mech. Rühren mit etwa 3 g Kupfer-I-oxyd-hydrat-Paste nach A. Baeyer versetzt. Unter Beibehaltung der Temperatur wurde in diese Mischung 45 Min. lang Luft eingewirbelt. Zur Isolierung der Säure mußte vom Kupferoxyd abfiltriert werden. Der Niederschlag wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und die Filtrate wie oben aufgearbeitet. Ausbeute 1 g (50%). HJZ 746 (ber. 736); NZ 812 (ber. 814).

Deca-4,6-diin-1,10-disäure

5 g 5-Pentin-säure[29]) wurden in Natronlauge (16 g NaOH in 160 ccm H_2O) gelöst, auf 60° erwärmt und in diese Lösung 5,8 g Kupfer-I-oxyd-hydrat-Paste eingetragen. Die Oxydation erfolgte durch Einblasen von Luft während 70 Min. Das Kupferoxyd wurde abfiltriert, gewaschen und das Filtrat mit 70 ccm 20-proc. Schwefelsäure angesäuert. Ein Teil der diin-di-Säure schied sich direkt ab, der Rest wurde durch Extraktion mit Äther gewonnen. Zur Entfernung der beigemengten Pentinsäure mußte der Ätherrückstand mit Petroläther extrahiert werden, in dem die Dicarbonsäure praktisch unlöslich ist. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus 90-proc. Methanol. Ausbeute 4 g (80%) vom Schmp. 238° (Zers.).

$C_{10}H_{10}O_4$ (194) Ber. C 61,85 H 5,19
Gef. » 61,53 » 5,51
HJZ Ber. 524; Gef. 530

Die farblose Säure sublimiert bei 130°/10^{-3}. Sie färbt sich im Licht hellrot.

Dodeca-5,7-diin-1,12-disäure

Hex-5-en-säure

a) 150 g Pent-4-en-säure wurden mit 240 g Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt und dieses durch Destillation gereinigt. Sdp. 115—120°. Ausbeute 167 g (85%). Das Säurechlorid wurde in 500 ccm Äther gelöst und auf einmal in eine Lösung von 60 g Diazomethan in 1000 ccm Äther gegossen. Nach Stehen über Nacht und Abdestillieren des Äthers hinterblieben 67 g (38%) Buten-diazoketon, die in 1200 ccm Äthanol gelöst und mit einer Aufschlämmung von 1,5 g Ag_2O in 20 ccm Äthanol versetzt wurden. Es erfolgte lebhafte N_2-Entwicklung, zu deren Beendigung einige Min. am Rückflußkühler erhitzt wurde. Die heiße Lösung wurde mit Tierkohle versetzt und filtriert. Bei der Destillation des Filtrats gingen 30 g (40%) Hex-5-en-säureäthylester bei 65—85°/30 über. Diese wurden mit einer Lösung von 14 g KOH in 150 ccm Äthanol durch 3-stündiges Kochen

[27]) Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 674, 2270 (1885).
[28]) Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1868 (1930).
[29]) E. Schjånberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 2385 (1937).

verseift. Der Rückstand hinterließ nach dem Ansäuern und 2-maliger Destillation 8,2 g (34%) reine Hex-5-en-säure vom Sdp. 87°/6 als farbloses Öl von charakteristischem Geruch.

b) Die gleiche Säure wurde, mit 20% des isomeren 6-Oxy-caprolactons vermischt, nach den Angaben von B. Helferich und Th. Malkomes[12]) aus ε-Aminocaprolactam erhalten. Sdp. 103—104°/14. Aus 250 g Lactam entstanden 29 g Destillat.

5,6-Dibrom-capronsäure. 10 g Hex-5-en-säure, nach a) dargestellt, wurden in 60 ccm Petroläther (35—40°) gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 9,8 g Brom versetzt. Das Dibromid schied sich ölig aus, wurde im Scheidetrichter abgetrennt und erstarrte vollständig nach dem Abkühlen zu einer Kristallmasse, die nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 45° schmolz. Ausbeute 15,5 g (64%).

$C_6H_{10}O_2Br_2$ (274) Ber. Br 58,4 Gef. Br 58,7

Hex-5-in-säure. 9,9 g Dibrom-capronsäure wurden mit einer Lösung von 6 g KOH in 60 ccm Äthanol 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde nach Lösen in Wasser und Ansäuern mit Schwefelsäure ausgeäthert. Der Ätherrückstand lieferte bei der Destillation 0,8 g Hexinsäure vom Sdp. 119—121°/16 und 3,3 g 6-Brom-hex-5-en-säure vom Sdp. 147—150°/16 als farbloses Öl.

$C_6H_9O_2Br$ (193) Ber. Br 41,4 Gef. Br 41,0

Zur Darstellung der diin-di-Säure wurde 0,32 g Hex-5-in-säure in 4 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0,9 g Cu_2Cl_2 und 1,6 g NH_4Cl in 4 ccm Wasser versetzt. Die Mischung wurde auf 50—55° erwärmt und 30 Min. lang Luft hindurch geblasen. Nach dem Versetzen mit 5 ccm konz. Salzsäure ließ sich die diin-Säure abfiltrieren. Sie wurde zunächst mit halbkonz. Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen und anschließend aus 80-proc. Methanol umkristallisiert. Sie bildet farblose Kristalle vom Schmp. 142—143°, die sich leicht intensiv violettrot färben. Ausbeute 0,25 g (79%).

$C_{12}H_{14}O_4$ (222) Ber. C 31,9 H 3,11
Gef. » 31,7 » 3,02

Ozonspaltung. 0,5 g Dodeca-diin-disäure, in 10 ccm Chloroform gelöst, wurden 2 Stunden lang mit einem Ozonstrom (5 g/h) behandelt. Nach dem Abdunsten des Chloroforms blieb das Ozonid als gelbes Öl zurück, das durch Aufkochen mit Wasser (30 Min.) gespalten wurde. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure ließen sich 0,1 g Glutarsäure vom Schmp. 96° und Mischschmp. 97° mit Äther ausschütteln. Im wäßrigen Rückstand wurde mit Calciumchlorid-Lösung Calciumoxalat gefällt, dessen Menge 0,05 g betrug.

Docosa-10,12-diin-1,22-disäure

Eine Lösung von 5,5 g 10-Undecin-säure in 20 ccm Alkohol wurde im Laufe von 25 Min. zu einer auf 52—55° erwärmten Lösung von 16 g Ammoniumchlorid, 9 g Kupfer-I-chlorid und 5 Tropfen Salzsäure in 40 ccm Wasser getropft. Es entstand die hellgelbe Kupfer-I-Verbindung des Acetylen-Derivates, deren Aufschlämmung unter fortgesetztem Rühren auf 70° erhitzt und anschließend 55 Min. lang durch Einblasen von Luft oxydiert wurde. Nach Abkühlung kristallisierte die Docosa-diin-disäure direkt aus, wurde abfiltriert, mit Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus 90-proc. Äthanol. Ausbeute 4,5 g (90%) vom Schmp. 119—120,5°.

$C_{22}H_{34}O_4$ (362) Ber. C 73,51 H 9,45 NZ 309,5 HJZ 280,5
Gef. » 72,95 » 9,47 » 308 » 284

Unter Lichteinwirkung überziehen sich die Kristalle mit einer tiefblauen Schicht, die beim Erwärmen auf 120° rot wird.

Nach Belichtung. Gef. C 73,33 H 9,61

Ozonspaltung. 0,15 g Docosa-diin-disäure, in 10 ccm Eisessig aufgeschlämmt, wurden 2 Stunden mit einem Ozonstrom (5 g/h) behandelt. Die Säure ging dabei vollständig in Lösung. Die Zersetzung des Molozonids erfolgte durch anschließendes 2-stündiges Erhitzen mit 3,1 g Zinkstaub unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde mit verd. Salzsäure und Äther versetzt und getrennt. Die Ätherschicht hinterließ nach dem Trocknen 0,13 g farblose Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 134—135° schmolzen. Mischschmp. mit Sebacinsäure zeigte keine Depression. (Ausbeute 81%). Aus der wäßrigen Phase wurde die Oxalsäure als Calciumsalz gefällt, (0,04 g, 71%).

Katalytische Hydrierungen

Hexa-2,4-diin-1,6-disäure. 87,3 mg Substanz in 25 ccm Methanol gelöst, mit 20 mg Pd-$BaSO_4$-Kontakt (5-proc.) versetzt, verbrauchten 57,4 ccm Wasserstoff (red.) entspr. 4,05 Molen H_2 in 25 Min. Hydrierungsprodukt Nadeln vom Schmp. 154°. Mischschmp. mit Adipinsäure 155°.

Deca-4,6-diin-1,10-disäure. 167,2 mg Substanz, 50 ccm Methanol, Pd-$BaSO_4$ (5-proc.), 77,0 ccm H_2-Verbrauch entspr. 3,99 Molen H_2 in 85 Min. Hydrierungsprodukt feine Kristallblättchen vom Schmp. 134°. Mischschmp. mit Sebacinsäure 134,5°.

Dodeca-5,7-diin-1,12-disäure. 52,1 mg Substanz, 25 ccm Methanol, Pd-$BaSO_4$, 21,6 ccm H_2 = 4,09 Mole H_2 in 120 Min. Farblose Kristalle vom Schmp. 133 bis 134°.

Docosa-10,12-diin-1,22-disäure. 170,7 mg Substanz, 50 ccm Methanol, Pd-$BaSO_4$, 42,2 ccm H_2 = 4,00 Mole H_2 in 45 Min. Feine Kristallnädelchen, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 123—124° schmolzen. Schmp. von Phellogensäure 123—124°.

Isansäure. 266,0 mg Substanz, 50 ccm Methanol, Pd-$BaSO_4$, 107,3 ccm H_2-Verbrauch = 4,98 Mole H_2 in 45 Min. Hydrierungsprodukt farblose Kristalle vom Schmp. 69°. Mischschmp. mit Stearinsäure 69°.

Poly-hexa-2,4-diin-1,6-disäure

a) Polymerisation. 1,0 g Hexa-2,4-diin-1,6-disäure wurden unter gelegentlichem Umrühren unter einer Quecksilberlampe (Osram HNW) 5 Stunden bestrahlt. Es resultierte ein intensiv purpurrotes Pulver. Durch Digerieren mit Äther wurde daraus das noch eingeschlossene Monomere entfernt, so daß das reine Polymerisat als dunkel braunrote, amorphe Masse zurückblieb. Sie wurde beim Übergießen mit Alkohol karminrot und ging teilweise in Lösung. Der in Alkohol lösliche Anteil hatte eine NZ 804 (ber. 814), JZ 28,7 und wurde nach dem Eindunsten des Lösungsmittels in Form gelber und brauner Nadeln erhalten.

b) Decarboxylierung. 800 mg des dunkel braunroten Polymerisates wurden in 15 ccm 50-proc. Essigsäure unter Durchleiten von reinem Stickstoff unter Rückfluß erhitzt. Das aus dem Kühler austretende Gas passierte einen Kali-Apparat zur Absorption des abgespaltenen Kohlendioxyds. Nach 3 Stunden waren 432 mg (85%) aufgefangen. Es wurde nun die Essigsäure i. V. abdestilliert und der rotbraune Rückstand gut mit Wasser gewaschen. Der trockne Rückstand betrug 250 mg (86%) und war amorph. Aus diesem konnte mit Eisessig eine orangerote Substanz herausgelöst werden, die in kleinen Blättchen kristallisierte und einen Schmp. über 300° hatte. M (n. RAST) 742. Aus dem Rückstand löste sich in Dioxan eine karminrote Substanz, die als spröder Film zurückblieb, der in regelmäßige Stücke zerbrach. M (n. Beckmann) 1496. Der Rest wurde mit Nitrobenzol gekocht, worin sich eine amorphe, dunkelrote Substanz löste. Von dem gesamten Kohlenwasserstoff-Gemisch blieben 118 mg (47%) als schwarzbraune Masse unlöslich zurück.

c) Oxydativer Abbau. 50 mg des Polymerisates nach b) wurden kalt mit Eisessig gewaschen und dann mit 5 ccm konz. Schwefelsäure behandelt, in der es sich mit roter Farbe löste. Die Lösung wurde mit 10 ccm Wasser verdünnt und mit 2 ccm einer 30-proc. Chromsäure-Lösung versetzt. Diese Mischung wurde so erhitzt, daß im Laufe einer Stunde 10 ccm Wasser abdestillierten. Die entstandene Phthalsäure ließ sich mit 0,1 g Resorcin zu Fluorescein kuppeln, das in 600 ccm 2-proc. Natronlauge gegossen, nach dem Abfiltrieren des Chrom-III-hydroxyds leuchtend grün fluoreszierte.

Ozonspaltung der Isansäure

1,5 g frisch kristallisierte Isansäure wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und 2 Stunden lang mit einem Ozonstrom (5 g/h) behandelt. Zur Spaltung wurde die gelbe Lösung mit 6,5 g Zink-Staub versetzt und 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Ein Teil des entstandenen Formaldehyds entwich durch den Kühler und wurde in wäßrig-alkoholischer Dimedon-Lösung aufgefangen, in der sich nach einigen Stunden Kristalle von Formaldehyd-dimedon vom Schmp. 189° gebildet hatten. Zur Isolierung der übrigen Spaltprodukte wurde das Reaktionsprodukt mit verd. Salzsäure und Äther versetzt und die beiden Phasen getrennt. Die wäßrige Schicht wurde geteilt und in der 1. Hälfte die Oxalsäure mit $CaCl_2$-Lösung heiß bei p_H 6 gefällt. Es entstanden 0,34 g Calcium-oxalat, entspr. 0,412 g Oxalsäure im ganzen Ansatz (ber. 0,493 g). Aus der 2. Hälfte schied sich nach Zusatz von 10-proc. alkoholischer Dimedon-Lösung eine weitere Menge Formaldehyd-dimedon aus, die mit der zuerst gewonnenen Menge vereinigt 1,4 g ergab, entspr. 0,14 g Formaldehyd (ber. 0,164) g. Die Ätherschicht hinterließ 1,7 g eines rötlichen Öles, das destilliert wurde. Nach einem geringen Vorlauf bis Sdp. 55°/10 ging eine erste Fraktion bei 140—160°/10 als schwach gelbliches, dickflüssiges Öl über. Ausbeute 0,4 g (ber. 0,713 g). Dieses bildete mit p-Nitrophenylhydrazin ein Hydrazon vom Schmp. 133—134°. Mischschmp. mit Adipinaldehydsäure-p-nitro-phenylhydrazon[30]) 134°. Als 2. Fraktion lieferte die Destillation ein bald erstarrendes gelbliches Öl vom Sdp. 190—191°/10, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 105—106° schmolz. Mischschmp. mit Azelainsäure 106°. Ausbeute 0,9 g (ber. 1,03 g).

Isanolsäure

a) Trennung. Die in Petroläther unlöslichen Fettsäuren des Isanoöls[31]) wurden mit denen aus der Mutterlauge der Tieftemperatur-Kristallisation vereinigt. 13 g dieser Fettsäuren wurden mit der 4fachen Menge Methanol und 1 g p-Toluolsulfonsäure 3 Stunden unter Rückfluß im Wasserbad gekocht. Die rohen Methylester blieben nach dem Abdampfen des Methanols — gegen Ende i. V. — als rotes Öl zurück, das nach Verdünnung mit 100 ccm Äther durch 15 ccm 10-proc Soda-Lösung entsäuert und anschließend mit Wasser gewaschen wurde. Nach dem Trocknen und Entfernen des Äthers i. V. resultierten 13 g Methylester. OHZ: 84,3 = 44,8% Isanolsäure.

11 g der Methylester wurden in 120 ccm Aceton gelöst und in eine siedende Lösung von 12 g Al-prim.-isobutylat in 100 ccm Benzol getropft. Diese Mischung blieb 10 Stunden unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß im Sieden. Nach dem Abkühlen wurde 2mal mit 200 ccm 2n-Schwefelsäure und dann mehrmals mit Wasser gewaschen. Die Benzolschicht wurde getrocknet und durch Abdampfen i. V. das Ketosäureester-Gemisch gewonnen. Ausbeute 11 g. COZ: 14,7[32]).

Dieses Öl, in 60 ccm Äthanol gelöst, und mit 7 ccm Eisessig versetzt, wurde mit einer Lösung von 7,2 g Girard-Reagens T in 70 ccm Äthanol vermischt und

[30]) C. Harries u. H. v. Splawa Neymann, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3557 (1908).

[31]) A. Seher, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges., im Druck.

[32]) W. Leithe, Fette u. Seifen **45**, 615 (1938).

eine Stunde auf dem Wasserbad unter Rückflußkühlung erhitzt. Anschließend wurden 15 g Soda in 150 ccm Wasser gelöst, mit 50 g zerkleinertem Eis versetzt und dahinein die gekühlte Hydrazon-Lösung gegeben. Die nicht umgesetzten Anteile wurden durch 3maliges Ausäthern entfernt und die wäßrige Hydrazon-Lösung zur Spaltung mit konz. Salzsäure etwas erwärmt. Der freie Ketoester wurde mit Äther ausgeschüttelt. Ausbeute 6,1 g. Zur Reinigung wurde der Ester in 30 ccm Äther gelöst und an Al_2O_3 (Woelm) adsorbiert. Durch Elution mit Methanol/Äther 4:1 wurden 1,8 g fast farbloser öliger Ketosäureester erhalten.

b) Ozonspaltung. 1,8 g Kotesäureester, in 10 ccm Chloroform gelöst, wurden 3 Stunden mit einem kräftigen Ozonstrom (5 g/h) behandelt. Das Molozonid ließ sich durch Entfernen des Chloroforms mittels eines trocknen Luftstromes isolieren. Es war gelb und zähflüssig. Durch Erhitzen mit 10 ccm Wasser für 75 Min. wurde es gespalten und das entstandene wasserunlösliche Öl mit 25 ccm Äther aufgenommen. Die Schichten wurden getrennt und gesondert aufgearbeitet.

Die wäßrige Schicht wurde auf 50 ccm aufgefüllt und 20 ccm abpipettiert. Diese wurden mit Ammoniak und Essigsäure auf p_H 6 gebracht und die Oxalsäure in der Hitze mit $CaCl_2$-Lösung gefällt. Das erhaltene Calcium-oxalat entsprach 0,435 g Oxalsäure (ber. 0,53 g). Weitere 20 ccm der wäßrigen Schicht wurden mit 1,0 g Dimedon in 20 ccm Äthanol versetzt. Nach dem Stehen über Nacht hatten sich lange Nadeln abgeschieden. Sie schmolzen bei 207°, erstarrten beim Weitererhitzen bei 209° und schmolzen erneut bei 235° (Zers.). Die Ausbeute entsprach einer Menge von 0,35 g Glyoxylsäure (ber. 0,44 g).

Die Ätherschicht wurde mit 0,5n-Kalilauge geschüttelt. Danach waren im Äther noch 0,3 g n-Butyraldehyd gelöst, die als rötliches Öl gewonnen wurden. Eine Probe lieferte bei sofortiger Umsetzung das bekannte Dimedon-Derivat vom Schmp. 141°. Eine weitere Probe wurde mit Chromsäure zu Buttersäure oxydiert, die sich durch ihren intensiven Geruch deutlich bemerkbar machte. Aus der Kalilauge wurden durch Ansäuern und erneutes Ausäthern 1,35 g (ber. 1,37 g) Deca-8-on-1,10-disäure-10-methylester als rötliches, stechend riechendes Öl gewonnen.

$C_{11}H_{18}O_5$ (230)	Ber.	SZ 244	VZ 488	M 230
	Gef.	» 248	» 481	» 226

Die Säure gab in wenig verd. Alkohol gelöst eine intensive, rote $FeCl_3$-Reaktion. Eine Probe, in Äthanol gelöst und mit Kupfer-acetat-Lösung geschüttelt, ging mit grünblauer Farbe in Benzol. Beim Eindampfen der Benzol-Lösung resultierten grüne Nadeln, aus denen mit wenig verd. Schwefelsäure die Säure wieder ölig in Freiheit gesetzt wurde. Eine Probe der Ketosäure wurde mit alkoholischer Hydroxylamin-Lösung einige Minuten gekocht und nach Stehen über Nacht mit verd. Schwefelsäure das Oxim gefällt. Es ließ sich aus Alkohol umkristallisieren und schmolz dann bei 77—78°.

$C_{11}H_{19}O_5N$ (245) Ber. N 5,73 Gef. N 5,72

(Abgeschlossen am 22. Oktober 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.